

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANDREJ ŽAVBI

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANDREJ ŽAVBI

**ANALIZA PREHODOV TABLET SKOZI PREBAVNI TRAKT PRI ZDRAVIH  
PROSTOVOLJCIH Z OBDELAVO STATISTIČNIH PARAMETROV, DOBLJENIH  
IZ LITERATURE**

**ANALYSIS OF THE TRANSITS OF TABLETS THROUGH GASTRO-INTESTINAL  
TRACT IN THE HEALTHY VOLUNTEERS BY EVALUATION OF THE  
STATISTICAL PARAMETERS, OBTAINED FROM THE LITERATURE**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo, Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko pod mentorstvom prof. dr. Marije Bogataj, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Mitja Pišlarja, mag. farm.

### **Zahvala**

Rad bi se zahvalil prof. dr. Mariji Bogataj, mag. farm. in asist. dr. Mitji Pišlar, mag. farm. za vso pomoč, prijaznost in nasvete ob izdelavi magistrske naloge. Hvala tudi družini in mojim najbližjim za vso podporo, ki so mi jo ves čas nudili.

### **Izjava**

**Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelal samostojno, pod vodstvom mentorice prof. dr. Marije Bogataj, mag. farm. in somentorja asist. dr. Mitja Pišlarja, mag. farm.**

Ljubljana, december 2017

Andrej Žavbi

Magistrska komisija

Predsednik: prof. dr. Stanislav Gobec, mag. farm.

Član: izr. prof. dr. Damjan Janeš, mag. farm.

# KAZALO VSEBINE

POVZETEK .....	III
ABSTRACT .....	IV
SEZNAM KRAJŠAV IN KRATIC.....	V
1 UVOD.....	1
1.1 Anatomija in fiziologija prebavnega trakta .....	1
1.1.1 Anatomija prebavnega trakta .....	1
1.1.1 Fiziologija prebavnega trakta.....	2
1.2 Čas prehoda farmacevtske oblike skozi ozko črevo .....	4
1.2.1 Pomen časa prehoda skozi ozko črevo.....	4
1.2.2 Okvirne vrednosti časa prehoda skozi ozko črevo in možni vplivi nanje.....	5
1.2.2.1 Vpliv pomožnih snovi na čas prehoda skozi ozko črevo .....	5
1.2.2.2 Vpliv zaužitja hrane na čas prehoda skozi ozko črevo.....	5
1.2.2.3 Vpliv nerazgrajene maščobe v ileumu na čas prehoda skozi ozko črevo	6
1.2.2.4 Vpliv učinkovin na čas prehoda skozi ozko črevo.....	7
1.2.2.5 Vpliv gostote trdnih FO na čas prehoda skozi ozko črevo.....	7
1.3 Metode za merjenje časa prehoda skozi prebavni trakt .....	8
2 NAMEN DELA .....	10
3 METODE .....	12
3.1 Iskanje optimalnega iskalnega niza .....	12
3.2 Izbor ustreznih člankov .....	13
3.3 Analiza podatkov iz člankov.....	14
3.3.1 Analiza vrednosti statističnih parametrov .....	15
3.3.2 Proučevanje povezav med premerom, maso tablete ter volumnom vode, popite ob zaužitju tablete, na eni strani in povprečjem časov prehoda tablete skozi ozko črevo na drugi strani .....	15
4 REZULTATI IN DISKUSIJA.....	17
4.1 Iskalni niz sistematičnega pregleda literature .....	17

4.2	Rezultati sistematičnega pregleda.....	18
4.3	Vsebine člankov, iz katerih smo pridobili statistične podatke o časih prehodov .	19
4.4	Analiza statističnih parametrov časov prehodov skozi prebavni trakt.....	26
4.4.1	Prikaz porazdelitve vrednosti statističnih parametrov s frekvenčnimi histogrami.....	30
4.4.1.1	Časi prehodov tablet skozi ozko črevo.....	31
4.4.1.2	Časi praznjenja tablet iz želodca .....	38
4.4.1.3	Časi prihodov tablet v široko črevo.....	41
4.4.1.4	Časi zadrževanja tablet pred ileocekalnim stikom .....	45
4.4.2	Primerjava povprečnih vrednosti statističnih parametrov s statističnimi parametri, izračunanimi iz vseh individualnih vrednosti.....	48
4.4.3	Predstavitev vrednosti statističnih parametrov po posameznih študijah s stolpčnimi diagrami .....	49
4.4.3.1	Časi prehodov tablet skozi ozko črevo.....	50
4.4.3.2	Časi praznjenja tablet iz želodca .....	52
4.4.3.3	Časi prihodov tablet v široko črevo.....	54
4.4.3.4	Časi zadrževanja tablet pred ileocekalnim stikom .....	55
4.4.4	Proučevanje povezav med premerom, maso tablete ter volumnom vode, popite ob zaužitju tablete, na eni strani in povprečjem časov prehoda tablete skozi ozko črevo na drugi strani .....	56
5	SKLEP .....	59
6	LITERATURA .....	61

## POVZETEK

Želodec, ozko in široko črevo so najpomembnejši deli prebavnega trakta. Ozko črevo (OČ) ima ključno vlogo pri absorpciji učinkovine, na katero pomembno vpliva tudi čas prehoda farmacevtske oblike (FO) skozi ta del prebavnega trakta. Povprečne vrednosti časa prehoda FO skozi OČ so bile v različnih literaturnih študijah podobne in so bile med 3 in 4 urami, vendar so bile posamezne vrednosti znotraj študij precej variabilne. Čas prehoda FO skozi OČ skrajšajo nekatere osmotsko aktivne pomožne snovi, prokinetične učinkovine ter hrana, ki je zaužita v času, ko je FO v OČ. Podaljšajo pa ga opioidni analgetiki in prisotnost maščobe ali drugih neprebavljenih hranil v ileumu.

V magistrski nalogi smo statistično analizirali čase prehodov tablet skozi različne dele prebavnega trakta na osnovi študij, iz katerih smo lahko pridobili statistično obdelane rezultate in podatke iz naše analize primerjali z rezultati predhodne analize individualnih vrednosti. Podatke o statističnih parametrih časov praznjenja tablet iz želodca, prehodov tablet skozi OČ, prihodov tablet v široko črevo in zadrževanja tablet pred ileocekalnim stikom smo s sistematičnim pregledom literature pridobili iz študij, v katerih so zdravi prostovoljci zaužili tablete na tešče in 4 ure po njihovem zaužitju prejeli hrano. Poleg tega smo ugotavljali obseg variabilnosti časov posameznih vrst prehodov in proučili povezave med parametri tablet in aplikacije na eni strani in povprečjem časov prehoda tablete skozi OČ na drugi strani.

Ugotovili smo, da so rezultati naše analize skladni z rezultati predhodne analize individualnih vrednosti, kar pomeni, da lahko potrdimo zaključke predhodne analize. Ob primerjavi standardnih odklonov časov posameznih vrst prehodov smo ugotovili tudi, da je absolutna variabilnost individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca znotraj posameznih študij manjša kot pri časih drugih vrst prehodov. Opazili smo tudi nekatere velike vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ v študijah, v katerih so tablete vsebovale opioidni analgetik oksikodon. Povezave med premerom, maso tablete ter volumnom vode, popite ob zaužitju tablete, na eni strani in povprečjem časov prehoda tablete skozi OČ na drugi strani pa niso bile statistično značilne.

**Ključne besede:** čas prehoda, ozko črevo, ileocekalni stik, analiza statističnih parametrov

## ABSTRACT

The stomach, small intestine (SI) and colon are the most important parts of the human gastrointestinal tract. The SI performs the key role in the absorption of drugs and the SI transit time of dosage forms has also an important impact on this process. Mean values of the SI transit times of the dosage forms were similar in several literature studies, which were between 3 and 4 hours, but individual values within the studies were more variable. Factors that shorten SI transit time are as follows: some of the osmotically active excipients, prokinetic drugs and food, taken within the time when the dosage form is to be found in the SI. On the other hand, the opioid analgesics and the presence of the fat or other nondisintegrated nutrients in the ileum prolong SI transit time.

In the master thesis, we statistically analysed the transit times through the different parts of the gastrointestinal tract on the basis of the studies from which we could acquire statistically evaluated results and compare data from our analysis with the results of the previous analysis of the individual values. Data of the statistical parameters of the gastric emptying, SI transit, colon arrival and ileocecal junction retention times of tablets were acquired from systematic review of literature where only studies where fasted healthy volunteers had used tablets and had eaten 4 hours after administration were taken. Moreover we also assessed the variability extent of the different transit times and investigated the correlations between the tablet and administration parameters on one hand and the mean of the SI transit times on the other hand.

We found out that the results of our analysis were compliant with the results of the previous analysis of the individual values, which means that we can confirm the conclusions of the previous analysis. By comparison of the standard deviations of different types of transit times, we also found out that the absolute variability of the individual values of the gastric emptying times of the tablets inside the studies was smaller than the absolute variability of the other types of transit times. We also noticed the high values of some SI transit times of the tablets in the studies in which the tablets contained opioid analgesic oxycodone. However the correlations between the diameter, the mass of the tablet and the volume of the water, drunk at the administration of the tablet, on one hand and the mean of the SI transit times of the tablet on the other hand, were not statistically significant.

**Key words:** transit time, small intestine, ileocecal junction, analysis of statistical parameters

## SEZNAM KRAJŠAV IN KRATIC

ACB	biosuskeptometrija z izmeničnim tokom ( <i>ang.</i> alternate current biosusceptometry)
CODES	sistem za dostavo v kolon ( <i>ang.</i> colon-targeted delivery sistem)
CV	koeficient variacije ( <i>ang.</i> coefficient of variation)
d	debelina tablete
DTPA	dietilentriaminpentaocetna kislina ( <i>ang.</i> diethylenetriaminepentaacetic acid)
FO	farmacevtska oblika
HPMC	hidroksipropilmetilceluloza ( <i>ang.</i> hydroxypropyl methyl cellulose)
ICS	ileocekalni stik ( <i>ang.</i> ileocecal junction)
<sup>111</sup> In	indij-111
LFRF	referenčna formulacija brez laktuloze ( <i>ang.</i> lactulose-free reference formulation)
m	masa tablete
MMC	migracijski mioelektrični kompleks ( <i>ang.</i> migrating myoelectric complex)
n	število spremenljivk
OČ	ozko črevo ( <i>ang.</i> small intestine)
PEG	polietilenglikol ( <i>ang.</i> polyethylene glycol)
povpr.	povprečje
$\rho$	gostota tablete
r	polmer tablete
SAPP	natrijev kisli pirofosfat ( <i>ang.</i> sodium acid pyrophosphate)
SD	standardni odklon ( <i>ang.</i> standard deviation)
SE	standardna napaka ( <i>ang.</i> standard error)
<sup>152</sup> Sm	samarij-152
<sup>153</sup> Sm	samarij-153
ŠČ	široko črevo
<sup>99m</sup> Tc	tehnecij-99m



# 1 UVOD

## 1.1 Anatomija in fiziologija prebavnega trakta

### 1.1.1 Anatomija prebavnega trakta

Prebavni trakt je sestavljen iz votle mišične cevi, ki se začne z ustno votlino (1). Za njo leži goltna ožina, ki ji sledi žrelo, katerega dolžina je pri odraslem približno 12 cm. Med žrelom in želodcem je požiralnik, ki pri odraslem človeku v dolžino meri 25–30 cm, njegov premer pa je ob prehodu hrane največ 3 cm (2).

Želodec predstavlja najširši del prebavnega trakta, njegova prostornina se ob polnitvi iz približno 50 mL poveča na 1000–1500 mL (2). Začetni del želodca je ustje ali kardija, razširjen zgornji del želodca je svod ali fundus, kateremu sledi največji del želodca, imenovan telo ali korpus (1, 2). Nato se želodec nadaljuje v spodnji ali pilorični del, ki ga sestavljata razširjeni del, imenovan antrum in ožji del, imenovan pilorični kanal (2). Na koncu piloričnega kanala sledi vratar (*lat.* pilorus), ki ga obdaja vratarjeva zapiralka (sfinkter) (2).

Ozko črevo (OČ) je dolgo 3–5 m in predstavlja najdaljši del prebavnega trakta. Sestavljeno je iz dvanajstnika (*lat.* duodenum), teščega črevesa (*lat.* jejunum) in vitega črevesa (*lat.* ileum). Dvanajstnik je najkrajši del OČ, ki poteka okoli glave trebušne slinavke. V sluznici dvanajstnika je velika dvanajstnikova papila, skozi katero v dvanajstnik vstopata žolčevod in izvodilo trebušne slinavke (2). Za dvanajstnikom se OČ preko duodeuno-jejunalnega zavoja nadaljuje v jejunum, kateremu sledi ileum. Slednji ima za razliko od jejunuma ožjo svetlino in tanjšo steno (5). Na prehodu med ileumom in širokim črevesom (ŠČ) je ileocekalni stik (ICS), v katerem leži ileocekalna zaklopka (2), pred njo pa je stena ileuma zadebeljena v okroglo mišico, imenovano ileocekalni sfinkter (6). Sluznica OČ je zelo nagubana (3), celotno površino epitelija prekrivajo tudi črevesne resice ali vili (prikazani na sliki 1) (7). Gre za strukture v obliki prsta, ki se raztezajo v lumen (7) in jih je na 1 cm<sup>2</sup> površine več kot 2000 (3). Iz površine vilov še dodatno izhajajo strukture, imenovane mikrovili, in sicer tako, da iz vsake absorptivne celice, ki obdaja vile, štrli približno 600 mikrovilov (7). Strukture, kot so gube, vili in mikrovili, povečujejo površino za faktorje 3, 30 in 600 (7), kar olajša absorpcijo hranil (3).



Slika 1: Sluznica OČ z vili (8)

Dolžina ŠČ je približno 1,5 m, njegov premer pa približno 6,5 cm (2). Začne se s slepim črevesom (*lat. caecum*) (2), iz katerega izhaja slepič (3). Naslednji del ŠČ je kolon, ki se deli v ascendentni, transversni, descendentni in sigmoidni del. Slednji se v obliki črke S nadaljuje proti danki (*lat. rectum*) (3). Tej sledi analni kanal, ki se zaključi z zadnjikom (2).

### 1.1.1 Fiziologija prebavnega trakta

V ustni votlini se hrana z žvečenjem razdrobi (1). Hkrati se tudi pomeša s slino, ki med drugim vsebuje encima amilazo in lipazo ter mucin, ki kot lubrikator olajša žvečenje in požiranje (4, 6). V žrelu so pri požiranju pomembne ožilke, ki s krčenjem potiskajo hrano proti požiralniku (5), v požiralniku pa mišičje s samodejnim krčenjem potiska hrano proti želodcu (3).

V želodcu se hrana razdrobi na manjše delce in zmeša z želodčnimi sekrecijami (9). V njem se izloča želodčni sok, ki vsebuje želodčno kislino (HCl), sluzi, encime in intrinzični dejavnik (2). Izmed encimov je najpomembnejši pepsinogen, ki se pod vplivom želodčne kisline pretvori v pepsin. Ta lahko že razgradi peroralno aplicirane proteinske učinkovine. Nekatere učinkovine se v želodcu lahko tudi začnejo sproščati, njihova absorpcija pa v tem delu prebavnega trakta večinoma ne poteka (10).

V fundusu in v korpusu želodca so kontrakcije šibke (9), v antrumu pa so zaradi debelejših mišičnih plasti močnejše (4). Gibanje v tem delu želodca je po jedi enakomerno, spremeni pa se, ko v želodcu ni hrane. Takrat se v antrumu vzpostavi značilen cikel, imenovan migracijski mioelektrični kompleks (MMC), ki traja med 80 in 100 min in ga sestavljajo 4 faze (9, 10). V prvi, najdaljši fazi, se mišice večinoma ne gibljejo. Njihovo gibanje se začne v drugi in je najizrazitejše v tretji fazi, ki traja 10–20 min (10). Takrat se tudi odpre pilorus, ki tako omogoči, da želodec zapustijo tisti ostanki hrane, ki so v njem ostali od

prejšnjega obroka (9). V četrti fazi se intenzivnost gibanja mišic zmanjša, čemur sledi ponoven prehod v prvo fazo (10).

Praznjenje želodca po obroku se začne takrat, ko se do določene stopnje zmanjša pH vrednost njegove vsebine (3). Takrat se odpre pilorus, kar omogoči želodčni vsebini, da potuje naprej po prebavnem traktu (4). Kljub temu se po obroku lahko praznijo iz želodca samo tisti delci, ki so veliki največ 2 mm, medtem ko večji delci lahko zapustijo želodec šele v tretji fazi MMC cikla, ko se pilorus še bolj odpre. Podobno se dogaja tudi s tabletami, ki se ob njihovem zaužitju po obroku ne morejo prazniti iz želodca skupaj s hrano, če ne razpadejo do velikosti, manjše od 2 mm. Tako zapustijo želodec šele v tretji fazi MMC cikla, ko se ta ponovno vzpostavi. Tudi tablete, zaužite na tešče, zapustijo želodec v tretji fazi MMC cikla, ki pa je ob njihovem prihodu v želodec že vzpostavljen. Zaradi tega lahko čas njihovega praznjenja iz želodca traja od nekaj minut do približno 2 ur, odvisno od faze MMC cikla ob njihovem prihodu v želodec. Pelete se iz želodca praznijo v skupkih ali bolusih, pri čemer vsak bolus zapusti želodec v tretji fazi enega od naslednjih MMC ciklov, tako da je njihovo praznjenje v primerjavi s tabletami bolj postopno (10).

Za OČ sta značilni dve vrsti gibanja, in sicer mešalni gibi ali segmentno krčenje in peristaltični valovi (2). Segmentno krčenje povzroči črevesna vsebina, zaradi katere se eden od segmentov OČ razširi (6). To sproži lokalizirane koncentrične kontrakcije posameznih segmentov, za katere je značilno, da se vsak segment najprej skrči in nato sprosti (6, 9). Te kontrakcije omogočajo mešanje črevesne vsebine in razpad večjih delcev na manjše (2). Segmentno krčenje se pojavlja takoj po obroku, kasneje po prebavi in absorpciji pa je treba očistiti neprebavljene ostanke iz lumna in pripraviti OČ za naslednji obrok. Zaradi tega je takrat pomembnejše peristaltično gibanje, za katerega je značilno zaporedje kontrakcij nad črevesno vsebino in relaksacij pod njo, s pomočjo katerih se črevesna vsebina prenese do določene razdalje (4). Več ur po obroku se gibanje v OČ spremeni in se odraža v vzorcu MMC, ki sledi MMC vzorcu kontrakcij v želodcu. Najmočnejše izmed teh kontrakcij so bolj intenzivne kot tiste po obroku (9). Ob koncu OČ ileocekalna zaklopka preprečuje vračanje vsebine iz ŠČ proti ileumu, ileocekalni sfinkter pa upočasnjuje praznjenje vsebine iz ileuma proti ŠČ (6, 9). Pri gibanju OČ so pomembni tudi nekateri refleksi. Za intestinointestinalni refleks je značilno, da prekomerna raztegnitev enega dela povzroči sprostitev mišic v drugih delih OČ (9). Po zaužitem obroku pride do gastroenteričnega refleksa, ko razširitev želodca preko mienteričnega

pleteža povzroči povečanje peristaltične aktivnosti OČ (6). Za gastroileocekalni refleks, do katerega prav tako pride po zaužitem obroku, je značilno, da zvišane sekrecijske in motorične funkcije želodca po obroku povečajo gibljivost terminalnega dela ileuma (9). Poleg tega se takrat sprosti mišica ileocekalnega sfinktra, kar sproži prehod hrane skozi ileocekalni sfinkter v ŠČ (6, 11). Kadar se hranila, zlasti maščoba, ne absorbirajo v času, ko obrok doseže terminalni del ileuma in proksimalni del ŠČ, pa peptid YY sproži ilealno zavoro, ki povzroči zmanjšanje gibljivosti jejunuma (4, 12). S tem omogoči, da se obrok dlje časa zadržuje v tem delu OČ in se tako hranila lažje prebavijo in absorbirajo (4).

V OČ poteka največ razgradnje in absorpcije hranil (1). Pri prebavi so najpomembnejše tri vrste encimov iz trebušne slinavke: lipaze, ki razgrajujejo trigliceride; amilaze, ki razgrajujejo polisaharide in proteolizni encimi, ki razgrajujejo beljakovine (1, 2). Poleg tega je pri prebavi maščob pomemben žolč, ki ima vlogo emulgatorja. Absorpcija večine hranilnih snovi poteka v dvanajstniku in jejunumu, z izjemo vitamina B12 in žolčnih kislin, katerih absorpcija poteka v ileumu (2). V OČ, še zlasti v njegovem zgornjem delu, se najpogosteje absorbirajo tudi zdravilne učinkovine (10).

V ŠČ so najpogostejša vrsta gibanja segmentalne kontrakcije, ki omogočajo mešanje in lokalno kroženje njegove vsebine. Poleg tega se približno enkrat do trikrat dnevno pojavljajo masovni premiki, ki potiskajo vsebino ŠČ proti danki (9).

V ŠČ poteka precej manj prebave in absorpcije kot v OČ (3). Izjema je voda, ki se je v ŠČ absorbira precej (3) in nekatere učinkovine, katerih absorpcija poteka v proksimalnem delu ŠČ (10). Pod vplivom bakterij v ŠČ poteka organsko vrenje, pri katerem iz ogljikovih hidratov nastaneta ogljikov dioksid in kisik (2). Poleg tega bakterije presnavljajo endogene snovi (žolčne kisline in bilirubin) in pretvarjajo nekatere učinkovine v aktivno obliko (4).

## **1.2 Čas prehoda farmacevtske oblike skozi ozko črevo**

### **1.2.1 Pomen časa prehoda skozi ozko črevo**

Najpomembnejši deli prebavnega trakta so torej želodec, OČ in ŠČ (13). OČ ima zaradi zelo velike površine ključno vlogo pri absorpciji učinkovin (14). Čas prehoda farmacevtske oblike (FO) skozi ta del prebavnega trakta lahko zelo vpliva na absorpcijo učinkovin, saj določa, koliko časa je na razpolago za njihovo sproščanje in absorpcijo (7, 13). Zlasti je njegov vpliv na absorpcijo pomemben pri učinkovinah s slabo topnostjo in pri FO s prirejenim sproščanjem (14). Pri slednjih je čas prehoda skozi OČ včasih prekratek, da bi lahko v celoti sprostile učinkovino, ki bi se nato absorbirala (7).

Del časa prehoda skozi OČ predstavlja tudi čas zadrževanja pred ICS, ki ima prav tako pomembno vlogo, kar so opazili v raziskavi Hodgesa in sodelavcev (15). V omenjeni raziskavi so tablete, pri katerih so bili časi zadrževanja pred ICS daljši, kasneje v ŠČ razpadle v krajšem času. Razlog za to naj bi bila relativno velika količina tekočine v območju pred ICS, ki bi lahko povzročila razredčenje hidrogelne plasti hidroksipropilmetilceluloze (HPMC). Razredčena hidrogelna plast bi bila tako manj odporna proti strižnim silam in bi ob prehodu tablet skozi ileocekalni sfinkter razpadla, kar bi povzročilo večjo izpostavljenost tabletnih jeder (15).

### **1.2.2 Okvirne vrednosti časa prehoda skozi ozko črevo in možni vplivi nanje**

Za razliko od časa praznjenja FO iz želodca na čas prehoda FO skozi OČ ne vplivata njena vrsta in velikost, prav tako ima čas prehoda skozi OČ podobno vrednost ob zaužitju FO na tešče ali po obroku (13, 16). Povprečne vrednosti časov prehodov FO skozi OČ, ki so jih izračunali v preteklih raziskavah, so bile podobne (približno 3–4 ure). Kljub temu so bile individualne vrednosti znotraj raziskav precej variabilne in so bile v velikem razponu (14). V raziskavi Davisa in sodelavcev (16) so bile na primer pri tabletah najmanjše vrednosti časov prehodov skozi OČ manjše od 1 ure, največje pa so bile približno 6 ur (14). Pri peletah so bile v isti raziskavi vrednosti časov prehodov skozi OČ v območju med 1 in 9 urami (14). Na čas prehoda FO skozi OČ lahko vpliva precej dejavnikov. Mednje sodijo nekatere učinkovine, pomožne snovi, čas zaužitja hrane po zaužitju FO, prisotnost nerazgrajene maščobe v ileumu in gostota FO.

#### **1.2.2.1 Vpliv pomožnih snovi na čas prehoda skozi ozko črevo**

Čas prehoda skozi OČ lahko skrajšajo naslednje pomožne snovi: laktuloza, ksilitol, manitol, natrijev kisli pirofosfat (SAPP) = dinatrijev dihidrogendifosfat in polietilenglikol 400 (PEG 400) (14). Razlog, da omenjene pomožne snovi skrajšajo čas prehoda skozi OČ, je v tem, da zaradi osmotskega potenciala povečajo prostornino vode znotraj OČ (17).

#### **1.2.2.2 Vpliv zaužitja hrane na čas prehoda skozi ozko črevo**

Vpliv zaužitja hrane naj bi bil po prvotnih ugotovitvah nepomemben (18), kar je bila delno tudi posledica tega, da so najprej primerjali samo vrednosti časov prehodov skozi OČ ob zaužitju FO po obroku ali 4 ure pred njim (14). V raziskavi Hale in sodelavcev (18) iz leta 2009 pa so proučevali tudi možnost »pre-feed«, pri kateri so prostovoljci hrano zaužili 45 min po zaužitju tablet (14). Ugotovili so, da ob zaužitju tablet po obroku časi prehodov niso bili bistveno drugačni kot ob zaužitju tablet na tešče, v primeru omenjenega 45 minutnega intervala pa so se pri tabletah, ki so bile pred zaužitjem hrane že v OČ, časi

prehodov skozi OČ značilno skrajšali (14). Pišlar in sodelavci (13) so v kasnejši raziskavi leta 2014 analizirali individualne vrednosti časov prehodov iz preteklih študij. Ugotovili so, da so se časi prehodov skozi OČ pri tistih tabletah, ki so bile v času zaužitja hrane v OČ, značilno skrajšali ob zaužitju hrane kadarkoli znotraj intervala med 30 minutami in 2 urama po zaužitju tablet (13). Vzroka za krajše čase prehodov skozi OČ sta hitrejši pretok črevesne vsebine in prej omenjeni gastroenterični refleksi. Omenjena dejavnika povzročita, da se iz OČ odstranijo ostanki prejšnjega obroka in se tako pripravi prostor hrani, ki nato v OČ prispe iz želodca (18).

Na čas prehoda FO skozi OČ vpliva tudi prej omenjeni gastroileocekalni refleksi, ki ob zaužitju obroka sproži prehod tekočin in trdnih snovi skozi ileocekalni sfinkter (14). Tovrsten vpliv se ob zaužitju hrane po 4 urah izrazi pri tistih FO, ki so v tem času pred ICS, kar potrjujejo rezultati raziskave Pišlarja in sodelavcev (13). V njej so ugotovili, da je bilo pri tistih tabletah, ki so v ŠČ prišle v času, daljšem od 4 ur, 39 % vrednosti časov prihodov v ŠČ med 240 in 280 min. V isti raziskavi so opazili tudi, da vrednosti časov zadrževanja pred ICS pri 8 izmed 11 tablet, ki so bile v času 4 ur po zaužitju hrane pred ICS, niso presegale 40 min (13).

### **1.2.2.3 Vpliv nerazgrajene maščobe v ileumu na čas prehoda skozi ozko črevo**

Čas prehoda FO skozi OČ lahko podaljša prej omenjena fiziološka povratna zanka, imenovana ilealna zavora, ki vpliva na zmanjšanje gibljivosti jejunuma (14, 12). Povzroči jo prisotnost maščobe v ileumu pri bolnikih s steatorejo, pri katerih se maščoba v celoti ne absorbira v jejunumu (19). Poleg tega se lahko ob povečanem zaužitju maščob, ogljikovih hidratov in beljakovin omenjena hranila tudi ob normalnih fizioloških razmerah ne razgradijo in absorbirajo v celoti v jejunumu in tako ob prihodu v ileum povzročijo ilealno zavoro (12, 20). Vpliv tega dejavnika na čase prehodov tablet skozi OČ so Dobson in sodelavci (20) proučevali leta 1999, ko so prostovoljcem aplicirali kapsule s prirejenim sproščanjem v OČ, ki so vsebovale različna odmerka (300 in 600 mg) oleinske kisline (20). Ob tem so prostovoljci sočasno in 1 uro kasneje zaužili po 5 nerazpadajočih tablet. Časi prehodov skozi OČ so se pri tabletah, ki so jih zaužili hkrati s kapsulami, značilno podaljšali samo ob zaužitju 2 kapsul, ki sta vsebovali po 600 mg oleinske kisline. Pri tistih tabletah, ki so jih prostovoljci zaužili 1 uro po zaužitju oleinske kisline, pa do vpliva ilealne zavore ni prišlo (14).

#### **1.2.2.4 Vpliv učinkovin na čas prehoda skozi ozko črevo**

Na čas prehoda FO skozi OČ lahko vplivajo tudi nekatere učinkovine (18). Preko povečanja gibljivosti črevesja lahko čas prehoda skrajšajo prokinetične učinkovine, kot so betanehol, metoklopramid in cisaprid (21, 22). Podaljšajo pa ga opioidni analgetiki, ki povzročijo, da postanejo v OČ bolj izrazite segmentalne kontrakcije, manj izrazito pa peristaltično gibanje, ki poganja črevesno vsebino naprej (23). Poleg tega opioidni analgetiki stimulirajo ileocekalni sfinkter in podaljšajo čas zadrževanja FO pred ICS (24). Tako so v raziskavi Kachela in sodelavcev (25) iz leta 1986 opazili, da je loperamid podaljšal čase prehodov vode in elektrolitov skozi jejunum (25). V kasnejši raziskavi Smitha in sodelavcev (26) iz leta 2011 so se časi prehodov skozi OČ statistično značilno podaljšali ob zaužitju 20 mg oksikodona. V isti raziskavi so uporabili tudi tablete, ki so poleg 20 mg oksikodona vsebovale tudi 10 mg antagonist opioidnih receptorjev naloksona. V tem primeru so bili časi prehodov skozi OČ krajši kot pri tabletah, ki so vsebovale samo 20 mg oksikodona, vendar razlika v časih prehodov ni bila statistično značilna (26).

#### **1.2.2.5 Vpliv gostote trdnih FO na čas prehoda skozi ozko črevo**

V nekaterih raziskavah so opazili, da bi na čas prehoda skozi OČ lahko vplivala tudi gostota trdnih FO. V raziskavi Clarka in sodelavcev (27), pri kateri so pri peletah velikosti 0,5 in 4,75 mm primerjali čase prehodov pelet z gostotama 1,5 in 2,6 g/cm<sup>3</sup>, so tako v primeru pelet velikosti 0,5 mm izmerili statistično značilno daljše čase prehodov skozi OČ pri gostejših peletah. Podaljšane čase prehodov pelet z gostoto 2,6 g/cm<sup>3</sup> so v isti raziskavi izmerili tudi pri peletah velikosti 4,75 mm, vendar razlika ni bila statistično značilna (27). V raziskavi Devereuxa in sodelavcev (omenjeni v referenci 14) so opazili tudi, da so bili časi prehodov skozi OČ pri nekaterih tabletah gostote 2,86 g/cm<sup>3</sup> podaljšani preko navadnih vrednosti (3–4 ur). Vendar po drugi strani gostota ni vplivala na čas prehoda skozi OČ v še eni raziskavi Clarka in sodelavcev (omenjeni v referenci 14), v kateri so primerjali čase prehodov pelet z gostotami 1,5, 2,0 in 2,4 g/cm<sup>3</sup>, ki so jih zaužili na tešče. Prav tako vpliva gostote niso opazili v raziskavi Podczecka in sodelavcev (omenjeni v referenci 14), v kateri so primerjali čase prehodov pelet z gostotama 1,5 in 2,8 g/cm<sup>3</sup>, ki so jih zaužili tako na tešče kot tudi po jedi. Zaradi različnih rezultatov omenjenih raziskav bi bila za potrditev vpliva gostote nujna še kakšna študija, v kateri bi sodelovalo večje število prostovoljcev (14).

### 1.3 Metode za merjenje časa prehoda skozi prebavni trakt

Najpomembnejše metode za merjenje časa prehoda skozi prebavni trakt so: radiotelemetrija, gama scintigrafija, merjenje magnetnih momentov, biosuskeptometrija, rentgensko slikanje ter indirektna metode, med katere sodita vodikov dihalni test in metoda z označevalnimi učinkovinami, ki se absorbirajo na specifičnih mestih v prebavnem traktu. Čas prehoda skozi prebavni trakt merijo tudi z drugimi metodami, kot so magnetna resonanca, uporovna epigastrografija in tomografija (*ang.* applied potential tomography), ki pa se zaradi številnih pomanjkljivosti redko uporabljajo (14).

Pri radiotelemetriji uporabljajo kapsulo, občutljivo na pH. Preko dviga pH vrednosti zaznajo, kdaj kapsula zapusti želodec, nato pa njeno pozicijo ugotovijo glede na to, kje izmerijo maksimalno moč transmisijskega signala na prejemniku. Čas njenega prihoda v ŠČ ocenijo tako, da ugotovijo, kdaj je njena pozicija v desni črevnični jami. Slabost te metode je nezmožnost vizualizacije, zaradi česar se težko ugotovi natančna lokacija kapsule znotraj OČ ali ŠČ. Namesto pH odvisne so v raziskavi Wallerja in sodelavcev (omenjeni v referenci 14) uporabljali tudi na tlak občutljivo radiotelemetrijsko kapsulo. Pri tej metodi vrednosti tlaka, ki se prenašajo preko kapsule, uporabljajo za ugotovitev lokacije kapsule v prebavnem traktu glede na različne tlačne vzorce v želodcu, jejunumu, ileumu in kolonu (14).

Pri vodikovem dihalnem testu uporabljajo laktulozo, ki jo v ŠČ bakterije med drugim razgradijo tudi do vodika. Glede na porast njegove koncentracije v izdihanem zraku sklepajo, kdaj FO pride v ŠČ. Tudi ta metoda ima določene pomanjkljivosti, saj z njo ne morejo zaznati, kdaj FO zapusti želodec. Poleg tega laktuloza kot fiziološki stimulant skrajša čas prehoda skozi OČ, nepravilne rezultate pa lahko povzroči tudi prehitra rast bakterij (14).

Uporablja se tudi metoda z označevalnimi učinkovinami, ki se prednostno absorbirajo v specifičnem delu prebavnega trakta. Ker se paracetamol prednostno absorbira v OČ, lahko čas praznjenja želodca ugotovijo na podlagi hitrosti, s katero se ta učinkovina pojavlja v krvi. Sulfasalazin se v ŠČ hidrolizira do sulfapiridina, zaradi česar lahko preko hitrosti njegovega pojavljanja v plazmi ugotovijo čas prehoda od ust do slepega črevesa. Iz razlike med časom prihoda v ŠČ in časom praznjenja želodca nato izračunajo čas prehoda skozi OČ. Vendar ima pri ugotavljanju časov prehodov pelet skozi OČ metoda nekatere pomanjkljivosti. Na absorpcijo paracetamola namreč ne vpliva samo čas praznjenja želodca, ampak tudi sproščanje te učinkovine iz pelet. Pri ugotavljanju časa prihoda v ŠČ s



pomočjo sulfasalazina pa je težava v tem, da prisotnost sulfapiridina v plazmi sicer označuje prihode FO v ŠČ, vendar je težko natančno ugotoviti čase prihodov pelet v ta del prebavnega trakta (14).

Najpogosteje uporabljena metoda je gama-scintigrafija, ki predstavlja zlati standard za proučevanje prehoda FO. Pri tej metodi uporabljajo FO z vstavljenim radioizotopom s kratko razpolovno dobo, ki oddaja gama žarke (13). Kot radioaktivni izotop uporabljajo tehneций-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ali indij-111 ( $^{111}\text{In}$ ), lahko pa vgradijo tudi neradioaktivni aktivator (samarijev-152 oksid ( $^{152}\text{Sm}$ ) ali erbijev-170 oksid) in nato po končani izdelavi FO izvedejo nevtronsko aktivacijo. Lokacijo in potek prehoda radioaktivno označenih FO spremljajo z gama kamero, za vizualizacijo različnih delov prebavnega trakta pa preiskovanci dobijo radioaktivno označeno pijačo. Tako z uporabo dvojnega izotopa ugotovijo natančno lokacijo FO znotraj različnih področij prebavnega trakta. Prednosti te metode so manjša invazivnost, neizpostavljenost velikim odmerkom sevanja ter pridobivanje kontinuiranih in kvantitativnih informacij. V primerjavi z drugimi metodami je bolj informativna in zanesljiva za *in vivo* vrednotenje FO znotraj prebavnega trakta (14). Slabosti gama scintigrafije sta izpostavljenost pacientov ionizirnemu sevanju in zapletena izdelava radiofarmaceutskih oblik (28).

Uporablja se tudi metoda merjenja magnetnih momentov, pri kateri FO označijo z vgrajenim feromagnetnim železovim oksidom in po zaužitju lokacijo FO spremljajo z magnetnimi senzorji (14, 29). Njena prednost je velika časovna in prostorska ločljivost (30). Poleg tega za razliko od gama scintigrafije prostovoljci pri tej metodi niso izpostavljeni radioaktivnosti, zato je metoda bolj primerna pri otrocih, ženskah in drugih občutljivejših populacijah (29, 30). Slabost metode merjenja magnetnih momentov je težava pri razločevanju ICS od ascendentnega kolona in posledično merjenju časa zadrževanja FO pred ICS (14, 30).

Novejša magnetna metoda je tudi biosuskeptometrija z izmeničnim tokom (ACB). Nekatere njene prednosti so večja občutljivost, prenosnost, majhna cena in veliko razmerje med signalom in šumom (31).

Uporablja se tudi rentgensko slikanje, vendar je njegova uporaba omejena. Razloga za to sta nevarnost sevanja in sprememba fizikalnih lastnosti FO zaradi vgradnje kontrastnih elementov velike gostote (*ang.* radio-opaque), ki ne prepuščajo rentgenskih žarkov (14).

## 2 NAMEN DELA

Izhodišče za našo analizo je bila predhodna analiza, objavljena v članku Pišlarja in sodelavcev (13). V njej so analizirali 144 individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi posamezne dele prebavnega trakta iz literaturnih študij, v katerih so prostovoljci zaužili tablete na tešče in 4 ure po zaužitju tablet prejeli hrano ter prišli do naslednjih zaključkov:

- 32 % vrednosti časov prihodov tablet v široko črevo je bilo manjših od 4 ur,
- 39 % tablet je prišlo v široko črevo znotraj intervala 40 minut po zaužitju hrane, kar je bila posledica vpliva hrane, ki je preko gastroileocekalnega refleksa pospešila prehode tablet skozi terminalni del ileuma in sprožila prehode tablet skozi ileocekalni sfinkter,
- 16 % tablet se pred ileocekalnim stikom ni zadrževalo, pri nekaterih tabletah pa so bili časi zadrževanja pred ileocekalnim stikom tudi do nekaj ur.

V magistrski nalogi nameravamo iz različnih literaturnih študij pridobiti in analizirati čase prehodov tablet skozi prebavni trakt na osnovi statističnih vrednosti z namenom njihovega kasnejšega prenosa v sistem za sproščanje. Proučili bomo statistične podatke o časih praznjenja tablet iz želodca, prehodov tablet skozi ozko črevo, prihodov tablet v široko črevo in zadrževanja tablet pred ileocekalnim stikom, ki jih bomo pridobili s sistematičnim pregledom literature. Podatke bomo ovrednotili, jih statistično analizirali in primerjali z rezultati zgoraj omenjene analize (13). Kot smo omenili, je bila ta analiza narejena na osnovi študij, ki so vsebovale individualne vrednosti, katere je lažje vrednotiti, vendar jih vsebuje precej manjše število raziskav kot statistično obdelane rezultate. Zaradi tega nameravamo z vrednotenjem študij, iz katerih bomo lahko pridobili statistično obdelane rezultate, razširiti nabor v analizo vključenih študij in preveriti, če so vrednosti statističnih parametrov časov prehodov v študijah, ki jih bomo našli na novo, skladne z vrednostmi statističnih parametrov časov prehodov v študijah, ki so bile uporabljene v predhodni analizi (13). S tem nameravamo tudi z večjo verjetnostjo potrditi zaključke omenjene analize. Poleg tega bomo ugotavljali obseg variabilnosti časov posameznih vrst prehodov in proučili povezave med parametri tablet in aplikacije na eni strani in povprečjem časov prehoda tablete skozi ozko črevo na drugi strani.

Statistične podatke o časih prehodov tablet bomo pridobili tako, da bomo poiskali optimalni iskalni niz za iskanje člankov v podatkovni zbirki Pubmed in nato izbrali članke, v katerih so zdravi prostovoljci zaužili tablete na tešče, 4 ure pred zaužitjem hrane. S

pomočjo tabel in grafikonov bomo predstavili porazdelitev vrednosti statističnih podatkov iz izbranih študij. Povezave med maso, premerom in gostoto tablete ter volumnom vode, popite ob zaužitju tablete, na eni strani in povprečjem časov prehoda tablete skozi ozko črevo na drugi strani pa bomo proučili s pomočjo korelacije in linearnih regresijskih modelov.

## 3 METODE

### 3.1 Iskanje optimalnega iskalnega niza

Sistematični pregled literature smo začeli z iskanjem optimalnega iskalnega niza v bazi podatkov Pubmed, ki bi zajel čim večje število člankov s podatki o časih prehodov tablet skozi prebavni trakt (časih praznjenja tablet iz želodca, prehodov tablet skozi OČ, prihodov tablet v ŠČ in zadrževanja tablet pred ICS). Izbire ključnih besed smo se lotili tako, da smo iskanje razdelili na 4 področja:

- FO (dosage form) – iskali smo članke, v katerih so pri raziskavah uporabljali tablete.
- Osebe (persons) – iskali smo članke, v katerih so raziskave potekale na zdravih prostovoljcih.
- Metode merjenja prehoda tablet (tablet transit measuring methods) – iskali smo članke, v katerih so čase prehodov tablet merili z metodami, kot so gama scintigrafija, merjenje magnetnih momentov, biosuspektometrija, magnetna resonanca, radiotelemetrija in rentgensko slikanje. Člankov, v katerih so čas prehoda merili z indirektnima metodama, tj. vodikov dihalni test in metoda z označevalnimi učinkovinami, pa nismo iskali, ker smo menili, da metodi časov prehodov tablet ne merita dovolj natančno.
- Prehod skozi prebavni trakt (gastrointestinal transit) – iskali smo članke, v katerih so merili čase prehodov tablet skozi posamezne dele prebavnega trakta.

Ključne besede smo iskali tako v naslovu ali povzetku članka (v iskalnem nizu smo jih označili z [Title/Abstract]) kot tudi po ključnih besedah članka, s pomočjo t. i. MeSH Terms (v iskalnem nizu smo jih označili z [MeSH Terms]). Iskalni niz smo optimizirali tako, da smo določeno ključno besedo odstranili in preverili, če smo pri tem izgubili uporabne članke. Podobno smo v primeru, ko smo določeno ključno besedo dodali, preverili, če smo s tem uporabne članke pridobili.

Pri iskanju optimalnega iskalnega niza smo se najprej lotili področja FO. Ker smo iskali članke, v katerih so uporabljali tablete, smo se osredotočili na besedi »tablet« in »tablets«. Za iskanje v povzetku in naslovu (Title/Abstract) smo uporabili obe omenjeni besedi, za iskanje po ključnih besedah članka (MeSH Terms) pa smo uporabili samo besedo »tablet«, ker v primeru vključitve besede »tablets [MeSH Terms]« nismo našli nobenega dodatnega

članka. Kasneje smo nekaj dodatnih uporabnih člankov opazili še ob uporabi besedne zveze »solid dosage forms«, zato smo v iskalni niz na področje FO dodali tudi to besedno zvezo.

Zatem smo se lotili področij prostovoljcev in metod merjenja. Na področju prostovoljcev smo najprej poskusili s ključnimi besedami »human«, »adult«, »aged«, »male«, »female«, »midle aged«, »young adult«, »healthy volunteers« in »normal subject«. V iskalni niz smo dodali samo besedo »human«, saj pri uporabi drugih ključnih besed nismo pridobili dodatnih uporabnih člankov.

Na področju metod smo prav tako na začetku uporabili zelo veliko ključnih besed, izmed katerih smo ohranili tiste, ki so povezane z gama scintigrafijo (»scintigraphy«, »gamma camera« in »scintigraphic«), metodo merjenja magnetnih momentov (»magnetic«), biosuspektometrijo (»biosusceptometry«), magnetno resonanco (»magnetic resonance imaging«), radiotelemetrijo (»telemetry«) in rentgenskim slikanjem (»x-ray imaging«).

Na koncu smo se lotili še področja prehoda skozi prebavni trakt, kjer smo poleg pojmov, ki so v povezavi s prehodom (»gastrointestinal transit«, »transit«), dodali tudi pojme, ki so v povezavi z OČ, ŠČ in prebavnim traktom (»small intestine«, »colon«, »intestinal« in »gastrointestinal«).

Tako smo dobili končni iskalni niz, ki smo ga predstavili v poglavju Rezultati in diskusija.

### **3.2 Izbor ustreznih člankov**

V nadaljevanju smo izbrali in v statistično analizo vključili članke:

- ki so vsebovali podatke o časih prehodov tablet skozi prebavni trakt,
- v katerih so zdravi prostovoljci zaužili tablete na tešče in 4 ure po njihovem zaužitju prejeli hrano,
- v katerih tablete niso v celoti razpadle pred njihovimi prihodi v ŠČ.

Izločili smo članke:

- pri katerih smo že po pregledu povzetkov sklepali, da v njih niso obravnavali prehodov tablet skozi prebavni trakt,
- v katerih niso uporabljali tablet, ampak druge FO,
- v katerih ni bilo navedenih podatkov o časih prehodov tablet skozi prebavni trakt ali so bili podatki nejasni,
- v katerih prostovoljci niso zaužili tablet na tešče ali so prvi obrok po zaužitju tablet prejeli ob kateremkoli drugem času kot 4 ure po zaužitju tablet,

- v katerih ni bilo podatka o tem, če so prostovoljci zaužili tablete na tešče ali o tem, koliko časa po zaužitju tablet so prejeli prvi obrok,
- v katerih so tablete v celoti razpadle pred njihovimi prihodi v ŠČ.

### 3.3 Analiza podatkov iz člankov

V okviru analize podatkov smo za posamezne segmente raziskav uporabili izraz študije. Pri nekaterih člankih smo podatke analizirali iz več segmentov posameznega članka, v katerih so merili bodisi čase prehodov različnih vrst tablet, bodisi čase prehodov istih vrst tablet, ki so jih prostovoljci zaužili hkrati z različnimi vrstami drugih tablet ali pa čase prehodov tablet, ki so vsebovale različne učinkovine ali odmerke. Podatke iz vsakega takega članka smo tako razvrstili v več študij. Pri drugih člankih so bile razmere raziskav ustrezne samo v enem segmentu, ker v drugih segmentih bodisi niso uporabljali tablet, ampak druge FO, bodisi prostovoljci niso zaužili tablete na tešče ali pa so hrano zaužili v drugem času kot 4 ure po zaužitju tablet. Iz vsakega takega članka smo izbrali samo ustrezen segment, ki smo ga poimenovali študija.

Iz posameznih študij smo analizirali vrednosti statističnih parametrov (povprečij, median, SD ...) časov prehodov tablet skozi posamezne dele prebavnega trakta. V primeru, da študije teh vrednosti niso vsebovale, smo jih izračunali iz individualnih vrednosti, če je bilo to mogoče. Poleg tega smo pri študijah, v katerih so bile podane vrednosti standardnih napak (SE), vrednosti SD izračunali tako, da smo vrednosti SE pomnožili s kvadratnimi koreni števil meritev.

Poleg statističnih parametrov časov prehodov tablet smo zbrali in upoštevali tudi podatke o:

- značilnostih uporabljenih tablet, kot so vrste tablet, njihove oblike, mase, polmeri in debeline ter učinkovine, ki so jih vsebovale,
- izvedbi študij, kot sta število hkrati zaužitih tablet in količina vode, ki so jo prostovoljci popili ob zaužitju tablet.

Pri tistih študijah, v katerih so bile podane tako mase kot tudi premeri in debeline tablet, smo iz teh podatkov izračunali tudi njihove gostote po formuli  $\rho$  (izrač.) =  $\frac{m}{\pi \cdot r^2 \cdot d}$  (enačba 1),

kjer m pomeni maso, r polmer, d debelino in  $\rho$  (izrač.) izračunano gostoto tablet.

### 3.3.1 Analiza vrednosti statističnih parametrov

Analizirali smo naslednje vrednosti statističnih parametrov:

- povprečja, mediane, SD, minimumi in maksimumi časov prehodov tablet skozi OČ,
- povprečja, mediane in SD časov praznjenja tablet iz želodca,
- povprečja, mediane in SD časov prihodov tablet v ŠČ,
- povprečja, mediane in SD časov zadrževanja tablet pred ICS.

Porazdelitev vrednosti posameznih statističnih parametrov smo prikazali s frekvenčnimi histogrami. Na histogramih smo z navpičnimi črtami označili statistične parametre, izračunane iz vseh individualnih vrednosti, ki so bile uporabljene v predhodni analizi individualnih vrednosti, objavljeni v članku Pišlarja in sodelavcev (13). Večino izmed statističnih parametrov je bilo v omenjeni analizi (13) že izračunanih, z izjemo povprečja (povpr.) in SD vseh individualnih vrednosti časov zadrževanja tablet pred ICS, ki smo ju naknadno izračunali. Na histogramih smo ločeno prikazali porazdelitev vrednosti statističnih parametrov časov prehodov skozi OČ v študijah, ki so bile uporabljene v prej omenjeni analizi (13) in vrednosti statističnih parametrov v študijah, ki smo jih našli na novo. Dodali smo tudi histograme, na katerih smo primerjali porazdelitve individualnih vrednosti, uporabljenih v predhodni analizi (13) in povprečnih vrednosti časov posameznih vrst prehodov.

Poleg tega smo izdelali stolpčne diagrame, na katere smo nanegli vrednosti statističnih parametrov po posameznih študijah. Na njih smo statistične parametre, izračunane iz vseh individualnih vrednosti v predhodni analizi (13), označili z vodoravnimi črtami.

### 3.3.2 Proučevanje povezav med premerom, maso tablete ter volumnom vode, popite ob zaužitju tablete, na eni strani in povprečjem časov prehoda tablete skozi ozko črevo na drugi strani

Z namenom proučevanja povezav med premerom, maso tablete ter volumnom vode, popite ob zaužitju tablete, na eni strani in povprečjem časov prehoda tablete skozi OČ na drugi strani smo izdelali regresijske modele in izračunali Pearsonov koeficient korelacije R po

$$\text{formuli: } R = \frac{\Sigma(x_i \cdot y_i) - \frac{\Sigma x_i \cdot \Sigma y_i}{n}}{\sqrt{\Sigma(x_i^2) - \frac{(\Sigma x_i)^2}{n}} \cdot \sqrt{\Sigma(y_i^2) - \frac{(\Sigma y_i)^2}{n}}} \text{ (enačba 2).}$$

Statistično značilnost koeficienta korelacije (R) smo preverjali s testom t. Pri slednjem smo

vrednost t izračunali po formuli:  $t = \sqrt{\frac{R^2 \cdot (n-2)}{1-R^2}}$  (enačba 3),

pri čemer R pomeni vrednost Pearsonovega koeficienta korelacije, izračunanega v enačbi 2. Nato smo s pomočjo excelove funkcije T.DIST izračunali vrednost p in rezultat primerjali s stopnjo tveganja  $\alpha = 0,05$ .



## 4 REZULTATI IN DISKUSIJA

### 4.1 Iskalni niz sistematičnega pregleda literature

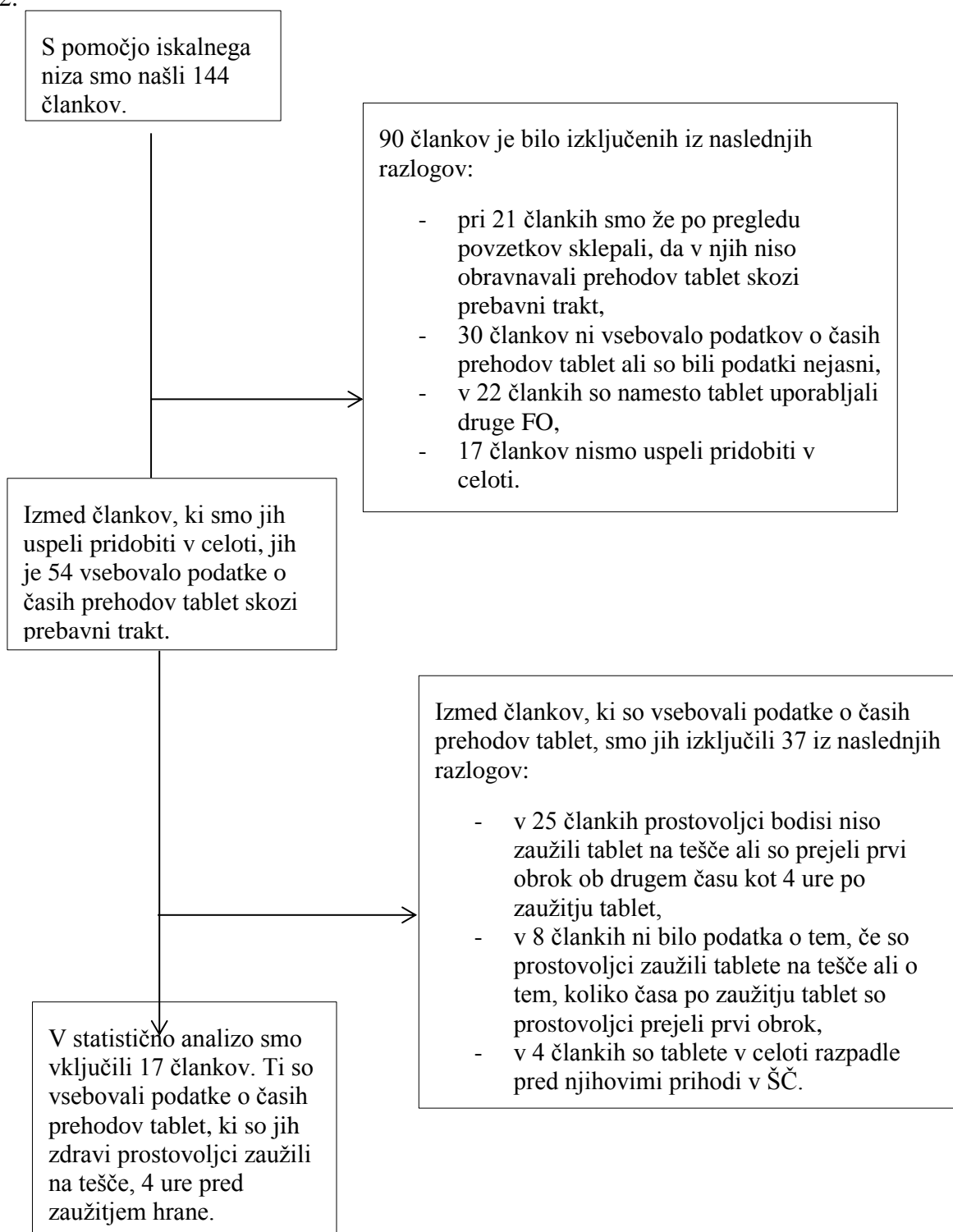
Iskalni niz sistematičnega pregleda literature, s pomočjo katerega smo našli 144 člankov, smo predstavili v preglednici I.

*Preglednica I: Končni iskalni niz*

	AND	AND	AND
-gastrointestinal transit [Title/Abstract] OR -transit [Title/Abstract] OR -gastrointestinal [Title/Abstract] OR -intestinal [Title/Abstract] OR -intestine [MeSH Terms] OR -small intestine [Title/Abstract] OR -colon [Title/Abstract]	-tablet [MeSH Terms] OR -tablet [Title/Abstract] OR -tablets [Title/Abstract] OR -solid dosage forms [Title/Abstract]	-scintigraphy [Title/Abstract] OR -scintigraphy [MeSH Terms] OR -scintigraphic [Title/Abstract] OR -gamma camera [Title/Abstract] OR -magnetic [Title/Abstract] OR -biosusceptometry [Title/Abstract] OR -biosusceptometry [MeSH Terms] OR -magnetic resonance imaging [MeSH Terms] OR -telemetry [MeSH Terms] OR -x-ray imaging [Title/Abstract]	-human [Title/Abstract] OR -human [MeSH Terms]

## 4.2 Rezultati sistematičnega pregleda

V nadaljevanju smo izbrali ustrezne članke. Postopek njihove izbire smo prikazali na sliki 2.



Slika 2: Postopek in rezultati izbire ustreznih člankov

### 4.3 Vsebine člankov, iz katerih smo pridobili statistične podatke o časih prehodov

**Varum in sodelavci** (32) so preizkušali nove dvojno obložene tablete z gastrorezistentno oblogo, ki so pospeševale sproščanje učinkovine v ileocekalnem področju. V ta namen so z gama scintigrafijo primerjali prehode skozi prebavni trakt in razgradnjo enojno in dvojno obloženih tablet, ki so vsebovale učinkovino prednizolon. Enojno obložene tablete so radioaktivno označili z  $^{111}\text{In}$ , dvojno obložene pa s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . V raziskavi je sodelovalo 10 zdravih moških prostovoljcev, ki so na tešče hkrati zaužili obe vrsti tablet skupaj s 150 mL vode, hrano pa so dobili po 4 urah. V magistrski nalogi smo čase prehodov različnih vrst tablet (enojno ali dvojno obložene tablete), obravnavali kot čase prehodov tablet iz 2 različnih študij. Ker so dvojno obložene tablete v celoti razpadle bodisi v ileumu ali v ICS (dodatna notranja obloga je pospešila razpad tablet), so bili podani časi praznjenja tablet iz želodca in prihodov tablet pred ICS. Zaradi tega smo v primeru dvojno obloženih tablet uporabili samo statistične parametre časov praznjenja tablet iz želodca.

**Smith in sodelavci** (26) so s pomočjo gama scintigrafije proučevali vpliv posameznih odmerkov oksikodona na čase prehodov skozi prebavni trakt in ugotavljali, do kolikšne mere posamezni odmerek naloksona zmanjša vpliv oksikodona na čase prehodov. V raziskavi je sodelovalo 15 zdravih moških prostovoljcev. Raziskavo so razdelili na 5 delov, v katerih so prostovoljci zaužili tableto, ki je vsebovala eno izmed naslednjih vrst in količin učinkovin: 10 mg oksikodona; 20 mg oksikodona; 10 mg oksikodona in 5 mg naloksona; 20 mg oksikodona in 10 mg naloksona ali placebo. Vsako od teh proučevanih tablet, označenih s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , so prostovoljci zaužili skupaj s kapsulo, ki je vsebovala ionsko izmenjevalno smolo, označeno z  $^{111}\text{In}$ . Poleg prehodov tablet so spremljali tudi prehode ionsko izmenjevalnih smol, pri katerih so za razliko od tablet merili tudi čase njihovih prehodov skozi ŠČ. Med posameznimi deli raziskave je potekala 7 dnevna doba izpiranja. V vseh primerih prostovoljci niso zaužili hrane v času med 10 urami pred in 4 urami po zaužitju tablet. V magistrski nalogi smo uporabili samo čase prehodov tablet. Čase prehodov tablet, ki so vsebovale različne učinkovine ali njihove odmerke (10 mg oksikodona; 20 mg oksikodona; 10 mg oksikodona in 5 mg naloksona; 20 mg oksikodona in 10 mg naloksona ali placebo), smo obravnavali kot čase prehodov tablet iz 5 različnih študij.

**Hodges in sodelavci** (15) so s pomočjo gama scintigrafije proučevali tablete za ciljano dostavo v kolon. Tablete so bile označene s  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ . V raziskavi je sodelovalo 6

zdravih moških prostovoljcev, ki so zaužili tablete skupaj z 240 mL vode. Prostovoljci so tablete zaužili na tešče, kosilo pa prejeli 4 ure po zaužitju tablet.

**Hala in sodelavci** (18) so s pomočjo gama scintigrafije proučevali vpliv časa zaužitja hrane na čas prehoda tablete skozi OČ. Sodelovalo je 10 zdravih moških prostovoljcev, starih med 22 in 46 let, ki so zaužili placebo tablete, označene z  $^{111}\text{In}$ , skupaj s 150 mL vode. Raziskava je bila razdeljena na 3 dele, v katerih so prostovoljci zaužili tablete po enem izmed naslednjih režimov: na tešče, po zajtrku ali 45 minut pred zajtrkom. Med posameznimi deli raziskave je potekala 7 dnevna doba izpiranja. V vseh primerih so prostovoljci 4 ure po zaužitju tablet prejeli kosilo. V magistrski nalogi smo uporabili samo podatke o časih prehodov tablet, ki so jih prostovoljci zaužili na tešče, 4 ure pred zaužitjem hrane.

**Davis in sodelavci** (33) so s kombiniranim pristopom gama scintigrafije in farmakokinetične študije primerjali prehode tablet ter sproščanje in absorpcijo učinkovine iz tablet s prirejenim sproščanjem ob njihovem zaužitju na tešče in po obroku. Tablete so označili s  $^{153}\text{Sm}$ . Sodelovalo je 10 zdravih moških prostovoljcev, ki so prejeli tablete, ki so vsebovale učinkovino z imenom UK-294,315. Raziskava je bila razdeljena na 3 dele. V vsakem od teh so bili prostovoljci razdeljeni v 3 skupine: v prvi skupini so zaužili po tri 10-mg tablete s takojšnjim sproščanjem na tešče, v drugi skupini po eno 100-mg tableto s prirejenim sproščanjem na tešče, v tretji skupini pa po eno 100-mg tableto s prirejenim sproščanjem po jedi. Kosilo so prostovoljci prejeli 4 ure po zaužitju tablet. Med posameznimi deli raziskave je potekala 7 dnevna doba izpiranja. V magistrski nalogi smo uporabili samo podatke o časih prehodov na tešče zaužitih 100-mg tablet s prirejenim sproščanjem, saj časov prehodov tablet s takojšnjim sproščanjem v raziskavi niso izmerili.

**Ibekwe in sodelavci** (34) so ugotavljali mesto razpada tablet za ciljano dostavo v kolon in proučevali vpliv zaužitja hrane na njihove prehode skozi prebavni trakt in njihov razpad. Obloga tablet, ki je omogočala njihovo dostavo v kolon, je bila sestavljena iz zmesi od pH odvisnega gastrozistentnega polimera Eudragit S in biorazgradljivega polisaharida. Sodelovalo je 8 zdravih moških prostovoljcev, starih med 22 in 34 let. Prostovoljci so zaužili tablete, označene s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , skupaj s 150 mL vode. Raziskava je bila razdeljena na 3 dele, v katerih so prostovoljci zaužili tablete po enem izmed naslednjih režimov: na tešče, po zajtrku ali 30 minut pred zajtrkom. V vseh primerih so 4 ure po zaužitju tablet zaužili hrano. Med posameznimi deli raziskave je potekala 7 dnevna doba izpiranja. V magistrski

nalogi smo uporabili samo podatke o časih prehodov tistih tablet, ki so jih prostovoljci zaužili na tešče, 4 ure pred zaužitjem hrane.

**Ibekwe in sodelavci** (35) so proučevali vpliv pH vrednosti v prebavnem traktu, zaužitja hrane in časa prehoda tablet na razpad tablet za ciljno dostavo v kolon. Sodelovalo je 8 zdravih moških prostovoljcev, starih med 22 in 34 let. Ti so zaužili tablete, obložene z Eudragitom S, skupaj s 150 mL vode. Raziskava je bila razdeljena na 3 dele, v katerih so prostovoljci zaužili tablete po enem izmed naslednjih režimov: na tešče skupaj z Bravo<sup>®</sup> pH kapsulo (sistem za merjenje pH vrednosti, ki so ga radioaktivno označili), 30 minut pred zajtrkom skupaj z Bravo<sup>®</sup> pH kapsulo ali po zajtrku. V vseh primerih so prostovoljci 4 ure po zaužitju tablet prejeli kosilo. Tablete so označili s <sup>99m</sup>Tc-DTPA, kapsule pa z <sup>111</sup>In-DPTA. Poleg časov prehodov tablet so merili tudi čase prehodov Bravo<sup>®</sup> pH kapsul. Med posameznimi deli raziskave je potekala 7 dnevna doba izpiranja. V magistrski nalogi smo uporabili samo podatke o časih prehodov tablet, ki so jih izmerili ob njihovem zaužitju na tešče, 4 ure pred zaužitjem hrane.

**Ibekwe in sodelavci** (36) so z gama scintigrafijo spremljali prehode skozi prebavni trakt in ugotavljali mesto dokončnega razpada tablet, obloženih s pH odvisnim polimerom Eudragitom. Tablete so obložili z Eudragit FS vodno disperzijo, Eudragit S organsko raztopino in Eudragit S vodno disperzijo ter jih označili z <sup>111</sup>In ali s <sup>99m</sup>Tc-DTPA. Sodelovalo je 8 zdravih moških prostovoljcev. Raziskavo so razdelili na 2 dela, v katerih so prostovoljci zaužili bodisi po 1 tableto, obloženo z Eudragit FS vodno disperzijo in 1 tableto, obloženo z Eudragit S organsko raztopino ali po 1 tableto, obloženo z Eudragit FS vodno disperzijo in 1 tableto, obloženo z Eudragit S vodno disperzijo. V obeh primerih so prostovoljci zaužili tablete na tešče s 150 mL vode in 4 ure po njihovem zaužitju prejeli kosilo. Med posameznima deloma raziskave je potekala 7 dnevna doba izpiranja. V magistrski nalogi smo čase prehodov, ki so jih izmerili pri različnih vrstah tablet ali ob različnih načinih njihovega zaužitja (tablete, obložene z Eudragit S vodno disperzijo; tablete, obložene z Eudragit S organsko raztopino; tablete, obložene z Eudragit FS vodno disperzijo, zaužite skupaj s tabletami, obloženimi z Eudragit S organsko raztopino; tablete, obložene z Eudragit FS vodno disperzijo, zaužite skupaj s tabletami, obloženimi z Eudragit S vodno disperzijo) obravnavali kot čase prehodov tablet iz 4 različnih študij. Tablete, obložene z Eudragit S vodno disperzijo, so razpadle v OČ, zato so bile podane samo njihove individualne vrednosti časov praznjenja iz želodca, ki smo jih uporabili pri izračunu statističnih parametrov.

**Goto in sodelavci** (37) so želeli razviti peroralne pripravke s peptidi za zdravljenje lokalnih bolezni kolona in so primerjali razpad treh različnih dostavnih sistemov v prebavnem traktu s pomočjo gama scintigrafije. Poleg tega so izmerili čase prehodov omenjenih tablet skozi prebavni trakt. Sodelovalo je 9 moških in 11 žensk. Raziskava je bila razdeljena na 3 dele, v katerih so prostovoljci zaužili eno izmed naslednjih vrst tablet: osnovno vrsto tablete HCS-504-B, vrsto HCS-504-A, ki je razpadla najhitreje (pri njej so v primerjavi z vrsto HCS-504-B laktozo delno zamenjali z 0,5 mg citronske kisline) ali vrsto HCS-504-C, ki je razpadla najpočasneje (pri njej pa so v primerjavi s vrsto HCS-504-B laktozo delno zamenjali s 15 mg hidroksipropilceluloze). Vse vrste tablet, ki so jih prostovoljci zaužili na tešče skupaj s 150 mL vode, so bile označene s  $^{153}\text{Sm}$ . Hrano so prostovoljci zaužili 4 ure po zaužitju tablet. Med posameznimi deli raziskave je potekala 7 dnevna doba izpiranja. V magistrski nalogi smo čase prehodov različnih vrst tablet obravnavali kot čase prehodov tablet iz 3 različnih študij.

**Katsuma in sodelavci** (38) so z gama scintigrafijo proučevali prehode tablet skozi prebavni trakt in sproščanje učinkovin iz novega dostavnega sistema CODES<sup>TM</sup> (*colon-targeted delivery system*). Omenjeni dostavni sistem so primerjali s tabletami vrste LFRF (*lactulose-free reference formulation*), ki za razliko od tablet sistema CODES<sup>TM</sup> niso vsebovale laktuloze. V raziskavi je sodelovalo 8 zdravih moških prostovoljcev. Raziskava je bila razdeljena na 3 dele. V prvem delu raziskave so prostovoljci na tešče zaužili tablete vrste CODES<sup>TM</sup>, v drugem na tešče tablete vrste LFRF, v tretjem pa po zajtrku tablete vrste CODES<sup>TM</sup>. V vseh primerih so tablete zaužili skupaj z 200 mL vode in po 4 urah prejeli kosilo. V magistrski nalogi smo uporabili rezultate prvih 2 delov raziskave, pri katerih so prostovoljci tablete zaužili na tešče. Čase prehodov različnih vrst tablet smo obravnavali kot čase prehodov tablet iz 2 različnih študij.

**Wilding in sodelavci** (39) so z uporabo farmakoscintigrafske in farmakokinetične analize primerjali prehode skozi prebavni trakt ter sproščanje učinkovin iz 1,5-g mikropolet mesalazina in 500-mg gastrozistentno obloženih tablet mesalazina. Obe farmacevtski obliki so označili s  $^{153}\text{Sm}$ . V raziskavi je sodelovalo 12 prostovoljcev, ki so v prvem delu zaužili po 1 vrečko mikropolet, v drugem delu pa 3 tablete. Prostovoljci so obe farmacevtski obliki zaužili na tešče in ostali tešči 4 ure, dokler niso prejeli kosila. Pred tem so 200 mL vode prejeli 2 uri po zaužitju tablet. V magistrski nalogi smo uporabili samo čase prehodov tablet.

**Damle in sodelavci** (40) so ugotavljali relativno biorazpoložljivost didanozina v gastrorezistentno obloženih kroglicah, vgrajenih v 200-mg kapsule in 50-mg gastrorezistentno obloženih tabletah, v primerjavi s 100-mg žvečljivimi tabletami. Spremljali so tudi prehode prej omenjenih FO skozi prebavni trakt. Sodelovalo je 12 zdravih moških prostovoljcev. Raziskava je bila razdeljena na 6 delov, v katerih so prostovoljci zaužili bodisi kapsulo z vgrajenimi gastrorezistentno obloženimi kroglicami, bodisi 4 gastrorezistentno obložene tablete ali pa 2 žvečljivi tableti. Vse FO so zaužili na tešče in ostali tešči 4 ure po njihovem zaužitju. Gastrorezistentno obložene kroglice in gastrorezistentno obložene tablete so pogoltnili skupaj z 240 mL vode, žvečljive tablete pa so najprej prežvečili in nato pogoltnili z 240 mL vode. Gastrorezistentno obloženi farmacevtski obliki sta bili označeni s  $^{153}\text{Sm}$ , v primeru prehoda žvečljivih tablet pa je bila s  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  označena voda, ki so jo prostovoljci popili ob zaužitju tablet. V magistrski nalogi smo uporabili podatke o časih prehodov gastrorezistentno obloženih tablet. Podatke o časih prehodov žvečljivih tablet smo izločili zato, ker so v tem primeru namesto tablet radioaktivno označili vodo, popito ob njihovem zaužitju. Izmed statističnih parametrov časov prehodov gastrorezistentno obloženih tablet smo uporabili samo povprečja časov prehodov vseh zaužitih tablet. V članku so bili namreč pri izračunu statističnih parametrov namesto časov prehodov posameznih tablet uporabljeni povprečni časi prehodov 4 tablet, ki jih je posamezen prostovoljec zaužil hkrati. Zaradi tega so pri računanju SD iz povprečnih časov prehodov 4 tablet dobili drugačne rezultate kot bi jih dobili v primeru, če bi pri računanju uporabili čase prehodov posameznih tablet.

**Dobson in sodelavci** (20) so s pomočjo gama scintigrafije preverjali, če mehanizem ilealne zavore vpliva na čas prehoda tablete skozi OČ. Sodelovalo je 8 prostovoljcev, od tega 3 moški in 5 žensk. Raziskava je bila razdeljena na 4 dele, v vsakem od teh so prostovoljci najprej hkrati zaužili 5 nerazpadajočih tablet, označenih z  $^{111}\text{In}$  in nato čez 1 uro še 5 nerazpadajočih tablet, označenih s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . V prvem delu so prostovoljci zaužili samo tablete, v drugem delu so skupaj s prvimi 5 tabletami zaužili kapsulo, ki je vsebovala 300 mg oleinske kisline, v tretjem delu kapsulo, ki je vsebovala 600 mg oleinske kisline, v četrtem delu pa 2 kapsuli, ki sta vsebovali po 600 mg oleinske kisline. Vse kapsule so bile označene s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . V vseh primerih so bili prostovoljci tešči do 4. ure po zaužitju prvih 5 tablet, ko so pojedli kosilo. V magistrski nalogi smo uporabili samo čase prehodov prvih 5 tablet, označenih z  $^{111}\text{In}$ , ki so jih prostovoljci zaužili v prvem delu, ko ob njihovem zaužitju niso zaužili nobene kapsule. Časov prehodov tablet, označenih s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , nismo

uporabili, ker so jih prostovoljci zaužili 3 ure pred zaužitjem hrane. Časov prehodov tablet, ki so jih prostovoljci zaužili hkrati s kapsulami, pa nismo uporabili, ker smo predvidevali, da je oleinska kislina v prebavnem traktu ustvarila podobne razmere kot zaužitje hrane. V članku so bili namesto časov prehodov posameznih tablet podani povprečni časi prehodov 5 tablet, ki jih je posamezen prostovoljec zaužil hkrati. Tako smo iz istega razloga kot pri članku Damleja in sodelavcev (40) izmed statističnih parametrov uporabili samo povprečja časov prehodov vseh zaužitih tablet.

**Kenyon in sodelavci** (41) so s pomočjo gama scintigrafije testirali sposobnost naravnega polisaharida guar gumija za dostavo kortikosteroida deksametazona v ŠČ. Poleg tega so proučevali korelacijo med podatki o prehodih dostavnih sistemov skozi prebavni trakt in njihovi razgradnji ter absorpcijskimi profili deksametazona. Sodelovalo je 32 zdravih prostovoljcev, od tega 18 moških in 14 žensk. Prostovoljci so bili razdeljeni v 4 različne skupine, tako da je vsak izmed njih zaužil po 1 izmed 4 vrst tablet. Prva je bila oblika s takojšnjim sproščanjem, druge 3 pa so bili sistemi za dostavo učinkovine v ŠČ z imeni CD<sub>1</sub>, CD<sub>2</sub> in CD<sub>3</sub>, ki so se med seboj razlikovali po velikosti delcev guar gumija in drugih pomožnih snoveh. Vse vrste tablet, ki so bile označene s <sup>153</sup>Sm, so prostovoljci zaužili na tešče skupaj z 240 mL vode, po 2 urah so nato popili 200 mL vode, po 4 urah pa so prejeli kosilo. V magistrski nalogi smo uporabili vrednosti časov prehodov vseh treh sistemov za dostavo učinkovin v ŠČ, tablete s takojšnjim sproščanjem pa zaradi prehitrega razpada niso bile primerne za merjenje časov prehodov skozi prebavni trakt. Čase prehodov 3 različnih vrst dostavnih sistemov smo obravnavali kot čase prehodov tablet iz 3 različnih študij.

**Adkin in sodelavci** (42) so z gama scintigrafijo spremljali prehode skozi prebavni trakt in razpad dveh vrst placebo ogrodnih tablet s kalcijevim pektinatom. Prva je kot vezivo vsebovala pektin in so pri njej načrtovali hitro razgradnjo v ascendentnem kolonu. Druga pa je kot vezivo vsebovala guar gumi in so pri njej načrtovali bolj počasno razgradnjo in sproščanje njene vsebine tako v ascendentnem kot tudi v transverznem kolonu. Obe farmacevtski obliki sta bili označeni s <sup>153</sup>Sm. Sodelovalo je 10 zdravih prostovoljcev, od tega 7 moških in 3 ženske. Prostovoljci so na tešče zaužili 1 izmed omenjenih vrst tablet skupaj z 200 mL vode, enako količino vode so popili tudi 2 uri po zaužitju tablet, 4 ure po zaužitju tablet pa so prejeli kosilo. V magistrski nalogi smo čase prehodov tablet, ki so vsebovale različni vrsti veziv (pektin in guar gumi), obravnavali kot čase prehodov tablet iz 2 različnih študij.



**Abrahamsson in sodelavci** (43) so z gama scintigrafijo proučevali prehode skozi prebavni trakt in razpad tablet s podaljšanim sproščanjem, ki so vsebovale felodipin. Za lažjo ugotovitev pozicije tablet so v sredino tablet dodali  $^{59}\text{Fe}_2\text{O}_3$ , kot označevalec erozije pa je bil v ogrodju tablet enakomerno razporejen  $\text{Ba}^{51}\text{CrO}_4$ . Sodelovalo je 8 zdravih moških prostovoljcev, ki so tablete zaužili skupaj s 100 mL vode. Raziskava je bila razdeljena na 2 dela, v katerih so prostovoljci zaužili tablete bodisi na tešče ali po zajtrku, kosilo pa so nato v obeh primerih prejeli po 4 urah. Med obema deloma je potekala doba izpiranja, ki je trajala najmanj 6 dni. V magistrski nalogi smo uporabili samo čase prehodov na tešče zaužitih tablet.

**Wilding in sodelavci** (44) so proučevali prehode skozi prebavni trakt in sistemsko absorpcijo tablet oblike Sinemet CR (50/200) z nadzorovanim sproščanjem in standardne oblike Sinemet (25/100). Obe obliki so označili tako, da so vanju ustavili z  $^{111}\text{In}$  označeno ionsko izmenjevalno smolo. Sodelovalo je 5 zdravih mladih moških prostovoljcev. Raziskavo so razdelili na 5 delov, v katerih so prostovoljci bodisi na tešče prejeli intravensko infuzijo levodope, bodisi na tešče zaužili 2 tableti Sinemet (25/100), bodisi zaužili 2 tableti Sinemet (25/100) po jedi, bodisi na tešče zaužili 1 tableto Sinemet CR (50/200) ali pa zaužili 1 tableto Sinemet CR (50/200) po jedi. V vseh primerih so po 4 urah prejeli hrano, v vseh tistih primerih, v katerih so zaužili tablete, pa so poleg tablet zaužili tudi radiotelemetrijsko kapsulo za merjenje pH vrednosti. Med posameznimi deli raziskave je potekala 7 dnevna doba izpiranja. Iz tega članka smo pri magistrski nalogi uporabili vrednosti časov prehodov samo v tistih primerih, v katerih so prostovoljci na tešče zaužili standardno obliko Sinemet (25/100) in obliko z nadzorovanim sproščanjem Sinemet CR (50/200). Čase prehodov različnih vrst tablet (Sinemet (25/100) in Sinemet CR (50/200)) smo obravnavali kot čase prehodov tablet iz 2 različnih študij. Časi prehodov tablet oblike Sinemet (25/100) so bili v članku predstavljeni tako, da so bili namesto časov prehodov posameznih tablet podani povprečni časi prehodov 2 tablet, ki jih je posamezen prostovoljec zaužil hkrati. Tako smo iz istega razloga kot pri člankih Damleja in sodelavcev (40) ter Dobsona in sodelavcev (20) izmed statističnih parametrov uporabili samo povprečja časov prehodov vseh zaužitih tablet iz te študije.

#### **4.4 Analiza statističnih parametrov časov prehodov skozi prebavni trakt**

Podatke o statističnih parametrih smo pridobili v 17 člankih. Pri 8 člankih (32, 26, 36, 37, 38, 41, 42 in 44) smo analizirali statistične podatke iz več segmentov raziskav, v katerih so bili časi prehodov izmerjeni bodisi pri različnih vrstah tablet, bodisi pri istih vrstah tablet, ki so jih prostovoljci zaužili hkrati z različnimi vrstami drugih tablet ali pri tabletah, ki so vsebovale različne učinkovine ali odmerke. Tako smo statistične parametre časov prehodov iz vsakega takega članka razvrstili v različne študije. Pri drugih 9 člankih (15, 18, 33, 34, 35, 39, 40, 20 in 43) smo analizirali statistične podatke iz enega segmenta raziskav, v katerih so bili časi prehodov izmerjeni pri eni vrsti tablet, ki so vsebovale enake učinkovine in odmerke ter jih prostovoljci niso zaužili hkrati z različnimi vrstami drugih tablet. Tako smo statistične parametre časov prehodov iz vsakega takega članka razvrstili v eno študijo. Skupno število študij, ki smo jih pridobili iz člankov, pri katerih smo analizirali čase prehodov tablet iz večjega števila študij, je bilo 23, skupno število vseh obravnavanih študij pa je bilo 32.

Izmed 17 člankov jih je bilo 10 (32, 15, 18, 33, 34, 35, 36, 38, 39 in 42) že uporabljenih v predhodni analizi individualnih vrednosti, objavljeni v članku Pišlarja in sodelavcev (13), 7 člankov (26, 37, 40, 20, 41, 43 in 44) pa smo v primerjavi z omenjeno analizo individualnih vrednosti našli na novo. V člankih, ki smo jih našli na novo, večina študij ni vsebovala individualnih vrednosti. Mednje sodita tudi ena od študij iz članka Wildinga in sodelavcev (44) ter edina uporabljena študija iz članka Dobsona in sodelavcev (20). V obeh študijah so bile sicer navedene vrednosti časov prehodov tablet pri posameznih prostovoljcih, vendar niso bile podane vrednosti časov prehodov posameznih tablet, ampak vrednosti povprečnih časov prehodov večjega števila tablet, ki jih je posamezen prostovoljec zaužil hkrati. V primeru članka Wildinga in sodelavcev (44) smo podatke analizirali tudi iz študije, ki je vsebovala individualne vrednosti, vendar te vrednosti niso bile uporabljene v prej omenjeni analizi individualnih vrednosti (13).

Podatki iz študij, ki smo jih uporabili pri analizi statističnih parametrov, so v preglednicah II in III. V preglednici II so podatki o značilnostih tablet in o izvedbi študij. V preglednici III pa so statistični parametri, ki prikazujejo porazdelitev vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ, praznjenja tablet iz želodca, prihodov tablet v ŠČ in zadrževanja tablet pred ICS v posameznih študijah ter podatki o številu meritev časov posameznih vrst prehodov.

Preglednica II: Značilnosti tablet in podatki o izvedbi študij, v katerih so izmerili čase prehodov tablet skozi posamezne dele prebavnega trakta

Zaporedna številka članka	Številka študije	Individualne vrednosti	Študija uporabljena v analizi individualnih vrednosti (13)	Vrsta tablete	Učinkovina	Razlike med posameznimi študijami v članku	Polimer tablete (mm)	Masa tablete (mg)	Debelina tablete (mm)	Gostota tablete (izračunana) (g/cm <sup>3</sup> )	Oblika tablete	Število hkrati zaužitih tablet	Volumen vode, popite ob zaužitju tablete (mL)
32	1	DA	DA	enojno obložene tablete	prednizolon	uporabljali so enojno obložene tablete						1	150
32	2	DA	DA	dvojno obložene tablete	prednizolon	uporabljali so dvojno obložene tablete						1	150
26	1	NE	NE	tablete s podaljšanim sproščanjem	oksikodon in malokson	tablete so vsebovale 10 mg oksikodona in 5 mg naloksona						1	
26	2	NE	NE	tablete s podaljšanim sproščanjem	oksikodon in malokson	tablete so vsebovale 20 mg oksikodona in 10 mg naloksona						1	
26	3	NE	NE	tablete s podaljšanim sproščanjem	oksikodon	tablete so vsebovale 10 mg oksikodona						1	
26	4	NE	NE	tablete s podaljšanim sproščanjem	oksikodon	tablete so vsebovale 20 mg oksikodona						1	
26	5	NE	NE	tablete s podaljšanim sproščanjem	placebo	tablete so vsebovale placebo						1	
15	/	DA	DA	tablete za ciljano dostavo v kolon	pektin	/	5	500	5	1,27		1	240*
18	/	DA	DA	nerazpadajoče tablete	placebo	/	2,5					1	150
33	/	DA	DA	vlažno granulirane ogrodne tablete s prirejenim sproščanjem	UK-294,315 ( $\alpha_1$ antagonist)	/		100				1	250
34	/	DA	DA	enojno obložen ogrodni film za dostavo v kolon		/						1	150
35	/	DA	DA	pH odvisen ileo-kolonski razgrajajoči sistem	prednizolon	/						1	
36	1	DA	DA	obložene tablete	prednizolon	merili so čase prehodov tablet, obloženih z Eudragit S organsko raztopino, ki so jih prostovoljci zaužili skupaj s tabletami, obloženimi z Eudragit FS vodno disperzijo						1	150
36	2	DA	DA	obložene tablete	prednizolon	merili so čase prehodov tablet, obloženih z Eudragit FS vodno disperzijo, ki so jih prostovoljci zaužili skupaj s tabletami, obloženimi z Eudragit S organsko raztopino						1	150
36	3	DA	DA	obložene tablete	prednizolon	merili so čase prehodov tablet, obloženih z Eudragit FS vodno disperzijo, ki so jih prostovoljci zaužili skupaj s tabletami, obloženimi z Eudragit S vodno disperzijo						1	150
36	4	DA	DA	obložene tablete	prednizolon	merili so čase prehodov tablet, obloženih z Eudragit S vodno disperzijo, ki so jih prostovoljci zaužili skupaj s tabletami, obloženimi z Eudragit FS vodno disperzijo						1	150
37	1	NE	NE	dvojno obložene tablete		uporabili so vrsto tablet, ki najhitreje razpade; v primerjavi z osnovno vrsto tablet so laktazo delno zamenjali s citronske kisline	3,65	233	4,3	1,29		1	200
37	2	NE	NE	dvojno obložene tablete		uporabili so osnovno vrsto samarijevih tablet	3,65	233	4,3	1,29		1	200
37	3	NE	NE	dvojno obložene tablete		uporabili so vrsto tablet, ki najpočasneje razpade; v primerjavi z osnovno vrsto tablet so laktazo zamenjali s hidroksipropilmetilcelulozo	3,65	233	4,3	1,29		1	200
38	1	DA	DA	tarčni sistem za dostavo v kolon	placebo	tablete so vsebovale laktulozo						1	200
38	2	DA	DA	tarčni sistem za dostavo v kolon	placebo	tablete niso vsebovale laktuloze						1	200
39	/	DA	DA	gastrorezistentno obložene tablete	mesalazin	/						3	
40	/	NE	NE	gastrorezistentno obložene mini tablete	didanozin	/	2,5	50				4	240

Zaporedna številka članka	Številka študije	Individualne vrednosti	Študija uporabljena v analizi individualnih vrednosti (13)	Vrsta tablete	Učinkovina	Razlike med posameznimi študijami v članku	Polmer tablete (mm)	Masa tablete (mg)	Debelina tablete (mm)	Gostota tablete (izračunana) (g/cm <sup>3</sup> )	Oblika tablete	Število hkrati zaužitih tablet	Volumen vode, popite ob zaužitju tablete (mL)
20	/	NE	NE	nerazpadajoče tablete	placebo	/						5	
41	1	NE	NE	sistem za dostavo v kolon CD1	deksametazon	CD1 (vrsta tablet se je od preostalih dveh vrst tablet v članku razlikovala po velikosti delcev guar gumija in ostalih pomožnih snovi)		333				1	240**
41	2	NE	NE	sistem za dostavo v kolon CD 2	deksametazon	CD2 (vrsta tablet se je od preostalih dveh vrst tablet v članku razlikovala po velikosti delcev guar gumija in ostalih pomožnih snovi)		333				1	240**
41	3	NE	NE	sistem za dostavo v kolon CD3	deksametazon	CD3 (vrsta tablet se je od preostalih dveh vrst tablet v članku razlikovala po velikosti delcev guar gumija in ostalih pomožnih snovi)		333				1	240**
42	1	DA	DA	sistem s kalcijevim pertehnetatom za dostavo v kolon	placebo	tablete so vsebovale pektin	4,5					1	200**
42	2	DA	DA	sistem s kalcijevim pertehnetatom za dostavo v kolon	placebo	tablete so vsebovale guar gumi	4,5					1	200**
43	/	NE	NE	tablete s podaljšanim sproščanjem	felodipin	/					okrogla, bikonveksna	1	
44	1	NE	NE	tablete s takojšnjim sproščanjem	levodopa	uporabljali so standardno obliko tablet Sinemet (25/100)						2	
44	2	DA	NE	tablete z nadzorovanim sproščanjem	levodopa	uporabljali so obliko tablet Sinemet CR (50/100)						1	

\*tekočine dovoljene do 6. ure zjutraj na dan preiskave

\*\*2 uri po jedi so prostovoljci popili še 200 ml vode

/: Vsi analizirani podatki v članku so uvrščeni v eno študijo

Prazna polja: v članku ni navedenih podatkov

Študije so v preglednici II označene tako, da so v prvem stolpcu preglednice podane zaporedne številke člankov, navedene v poglavju Literatura. V drugem stolpcu pa so oštevilčene posamezne študije pri tistih člankih, pri katerih smo čase prehodov bodisi različnih vrst tablet, bodisi istih vrst tablet, ki so jih prostovoljci zaužili v različnih delih raziskav ali pa tablet, ki so vsebovale različne učinkovine ali odmerke, obravnavali kot čase prehodov tablet iz različnih študij. Pri teh člankih smo v sedmi stolpec preglednice dodali podatke o razlikah med posameznimi študijami. Poleg značilnosti tablet (vrsta tablete, učinkovina, ki jo je tableta vsebovala, polmer, masa, debelina, gostota in oblika) in podatkov o izvedbi študij (število hkrati zaužitih tablet, volumen vode, popite ob zaužitju tablet) so v preglednici tudi podatki o tem, v katerih študijah so bile podane individualne vrednosti in katere študije so bile uporabljene v predhodni analizi individualnih vrednosti (13).

Preglednica III: Vrednosti statističnih parametrov časov prehodov tablet skozi OČ, praznjenja tablet iz želodca, prihodov tablet v ŠČ in zadrževanja tablet pred ICS iz posameznih študij

Zaporedna številka članka	Številka študije	Čas prehoda tablete skozi OČ						Čas praznjenja tablete iz želodca				Čas prihoda tablete v ŠČ				Čas zadrževanja tablete pred ICS			
		Povprečje (min)	Mediana (min)	SD (min)	Minimum (min)	Maksimum (min)	Število meritev	Povprečje (min)	Mediana (min)	SD (min)	Število meritev	Povprečje (min)	Mediana (min)	SD (min)	Število meritev	Povprečje (min)	Mediana (min)	SD (min)	Število meritev
32	1	212	212	24	184	245	6	42	33	30	10	257	249	46	6	36	41	22	6
32	2							46	39	37	10								
26	1	237	211	117	124	574	13	65	47	63	14	296	256	107	13				
26	2	264	251	101	140	453	13	60	30	91	14	309	256	129	13				
26	3	281	245	164	110	719	15	64	52	53	15	345	280	157	15				
26	4	370	264	278	155	1172	13	61	34	53	13	431	394	270	13				
26	5	246	220	154	96	631	14	63	36	59	14	309	259	146	14				
15	/	200	210	79	75	285	6	73	68	41	6	273	293	82	6	75	75	15	3
18	/	208	204	41	164	260	10	47	37	32	10	255	241	59	10				
33	/	173	218	74	60	265	9	69	31	71	9	234	250	40	9				
34	/	205	205	41	160	264	7	50	58	29	7	254	258	59	6	48	35	44	6
35	/	217	198	59	153	327	7	63	54	46	8	280	274	65	7	73	76	65	7
36	1	244	222	91	167	415	6	37	32	19	8	275	253	110	6				
36	2	219	203	59	172	300	4	43	33	34	8	245	236	60	4				
36	3	249	274	73	136	320	6	35	34	24	7	280	295	76	6				
36	4							25	18	18	8								
37	1	284		107	133	505	19	66		70	19	350		116	19	35		17	9
37	2	248		97	119	425	20	80		53	20	328		106	20	32		14	9
37	3	313		110	154	525	20	63		62	20	376		119	20	56		77	10
38	1	267	236	115	159	445	6	55	45	29	8	317	296	99	6	56	45	61	6
38	2	351	323	110	250	544	7	70	62	49	7	420	412	117	7	73	13	105	7
39	/	197	200	47	89	259	29	32	31	22	36	230	219	40	29	41	41	29	29
40	/	259					72	30			72	289			72				
20	/	217					40	50			40	267			40				
41	1	258		96			8	54		42	8	312		90	8				
41	2	216		36			8	36		24	8	252		36	8				
41	3	246		84			8	54		42	8	294		72	8				
42	1	211	211	42	151	297	10	61	42	57	10	272	254	48	10				
42	2	206	222	46	102	245	10	17	11	16	10	223	245	47	10				
43	/	282					8	36			8	318			8				
44	1	217					10	27			10	244			10				
44	2	154	145	26	122	182	5	75	62	32	5	229	233	30	5				

/: Vsi analizirani podatki v članku so uvrščeni v eno študijo

Prazna polja: v članku ni navedenih podatkov

Rdeče označene vrednosti: vrednosti niso bile podane v študijah, ampak smo jih izračunali

Tako kot v preglednici II so tudi v preglednici III študije označene tako, da so v prvem stolpcu podane zaporedne številke člankov, navedene v poglavju Literatura, v drugem stolpcu pa so oštevilčene posamezne študije pri tistih člankih, pri katerih smo analizirali čase prehodov iz večjega števila študij. Vrednosti statističnih parametrov, izpisane iz člankov, so ohranjene v črni barvi, z rdečo barvo pa so označene tiste vrednosti, ki smo jih izračunali. Z namenom lažje obdelave podatkov smo tiste vrednosti časov prehodov, ki so bile v člankih podane v urah, pretvorili v minute.

V nadaljevanju smo naredili analizo in pregledali porazdelitev vrednosti statističnih parametrov časov prehodov tablet skozi OČ, praznjenja tablet iz želodca, prihodov tablet v ŠČ in zadrževanja tablet pred ICS. Njihovo porazdelitev smo tudi primerjali s statističnimi parametri, izračunanimi iz vseh individualnih vrednosti v predhodni analizi (13). Slednji so prikazani v preglednici IV. Ker smo se osredotočili na prehod skozi OČ, smo samo pri tej vrsti prehoda analizirali tudi vrednosti minimumov in maksimumov.

*Preglednica IV: Statistični parametri, izračunani iz vseh individualnih vrednosti, ki so bile uporabljene v predhodni analizi individualnih vrednosti, objavljeni v članku Pišlarja in sodelavcev (min) (13)*

<b>Vrste časov prehodov</b>	<b>Povpr.</b>	<b>Mediana</b>	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
Čas prehoda tablete skozi OČ	220	215	72	60	544
Čas praznjenja tablete iz želodca	48	35	41	0	192
Čas prihoda tablete v ŠČ	269	254	77	117	604
Čas zadrževanja tablete pred ICS	55	43	56	0	266

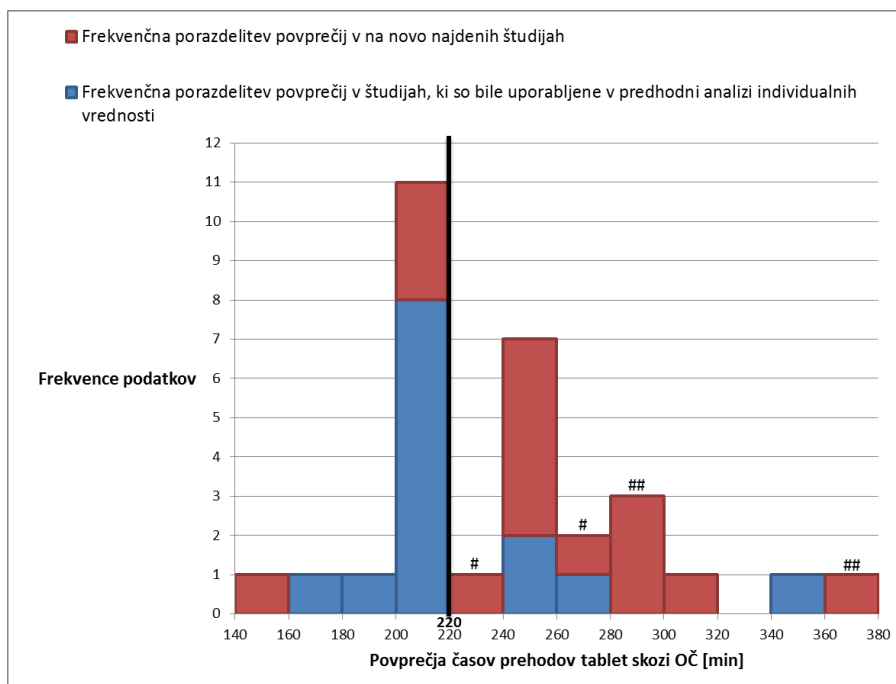
#### **4.4.1 Prikaz porazdelitve vrednosti statističnih parametrov s frekvenčnimi histogrami**

Porazdelitev vrednosti statističnih parametrov smo prikazali s frekvenčnimi histogrami, na katerih smo z navpičnimi črtami označili statistične parametre, izračunane iz vseh individualnih vrednosti v predhodni analizi (13). Dodali smo tudi histograme, na katerih

smo porazdelitve povprečij časov posameznih vrst prehodov primerjali z porazdelitvami individualnih vrednosti časov posameznih vrst prehodov, uporabljenih v prej omenjeni analizi (13), katere smo prikazali z zelenimi stolpci. Na histogramih smo z znakom ## označili stolpce, v katerih so vrednosti statističnih parametrov iz študij, v katerih so prostovoljci zaužili tablete, ki so vsebovale opioidni analgetik oksikodon, z znakom # pa stolpce, v katerih so vrednosti statističnih parametrov iz študij, v katerih so prostovoljci zaužili tablete, ki so poleg oksikodona vsebovale tudi antagonist opioidnih receptorjev nalokson. Pod histograme smo dodali podatke o številu vrednosti (n) ter o povprečju (povpr.), SD in koeficientu variacije (CV) vrednosti statističnih parametrov. V primeru časov prehodov tablet skozi OČ, praznjenja tablet iz želodca in prihodov tablet v ŠČ pri izračunu povpr., SD in CV nismo upoštevali vrednosti statističnih parametrov iz študij, v katerih so tablete vsebovale učinkovino oksikodon. Razlog je v tem, da smo pri primerjavi povprečij, SD in CV vrednosti statističnih parametrov med seboj in s statističnimi parametri, izračunanimi iz vseh individualnih vrednosti, želeli izključiti vpliv oksikodona. Omenjena učinkovina namreč lahko poleg časa prehoda tablete skozi OČ in posledično časa prihoda tablete v ŠČ podaljša tudi čas praznjenja tablete iz želodca (7). Poleg tega smo komentar o vrednostih statističnih parametrov časov posameznih vrst prehodov v študijah, v katerih so tablete vsebovale oksikodon, namesto v diskusijo pod histogrami dodali v podpoglavje z naslovom Predstavitev vrednosti statističnih parametrov posameznih študij s stolpčnimi diagrami.

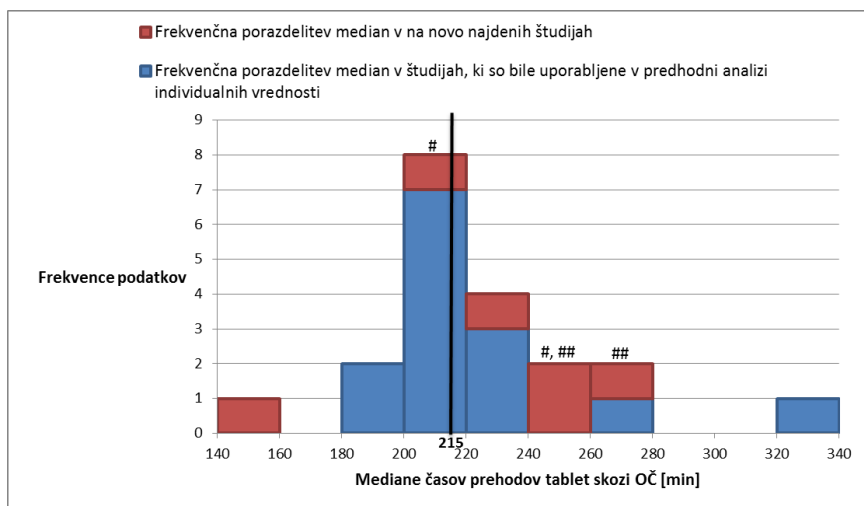
#### **4.4.1.1 Časi prehodov tablet skozi ozko črevo**

Analizirali smo povprečja, mediane, SD, minimume in maksimume časov prehodov tablet skozi OČ. V histogramih na slikah 3–7 smo prikazali frekvenčne porazdelitve vrednosti posameznih statističnih parametrov, v histogramu na sliki 8 pa smo poleg porazdelitve povprečij z zelenimi stolpci prikazali porazdelitev individualnih vrednosti, ki so bile uporabljene v predhodni analizi individualnih vrednosti (13). V vseh omenjenih histogramih so z modrimi stolpci prikazane porazdelitve vrednosti statističnih parametrov v študijah, ki so bile uporabljene tudi v prej omenjeni analizi (13). Z rdečimi stolpci pa so prikazane porazdelitve vrednosti statističnih parametrov v študijah, ki smo jih našli na novo. Na histogramih smo z navpičnimi črtami označili povpr., mediano, SD, minimum in maksimum vseh individualnih vrednosti iz omenjene analize (13).

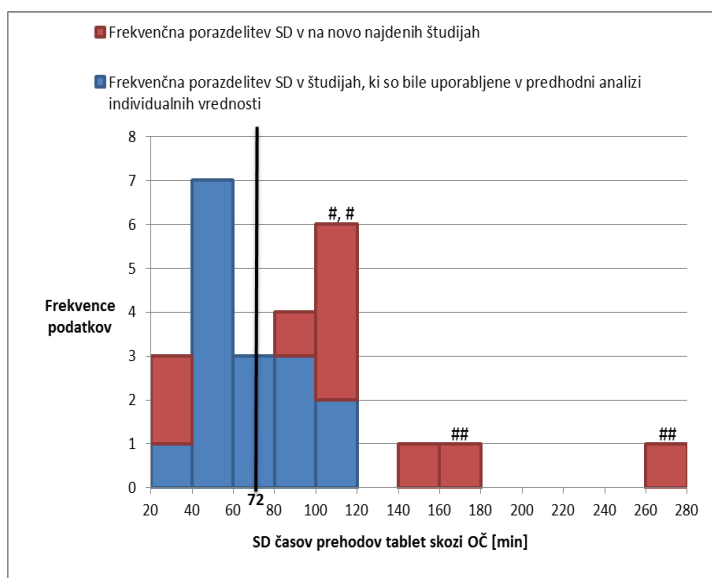


Slika 3: Histogram porazdelitve povprečij časov prehodov tablet skozi OČ ( $n = 26$ , povpr. = 235 min,  $SD = 43$  min,  $CV = 18\%$ ); črna črta predstavlja povpr. vseh individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so povprečne vrednosti iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so povprečne vrednosti iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon. Povprečne vrednosti iz omenjenih študij nismo upoštevali pri izračunu povpr.,  $SD$  in  $CV$ .

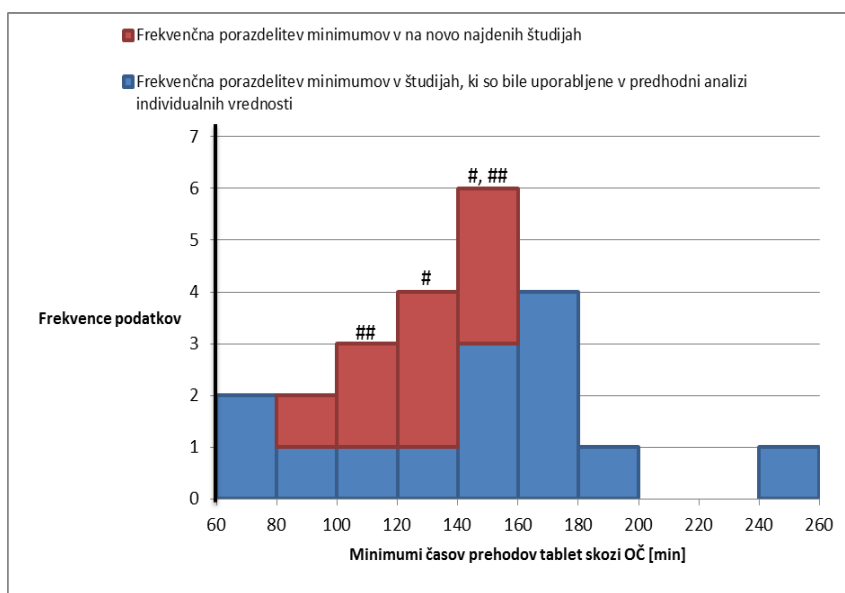




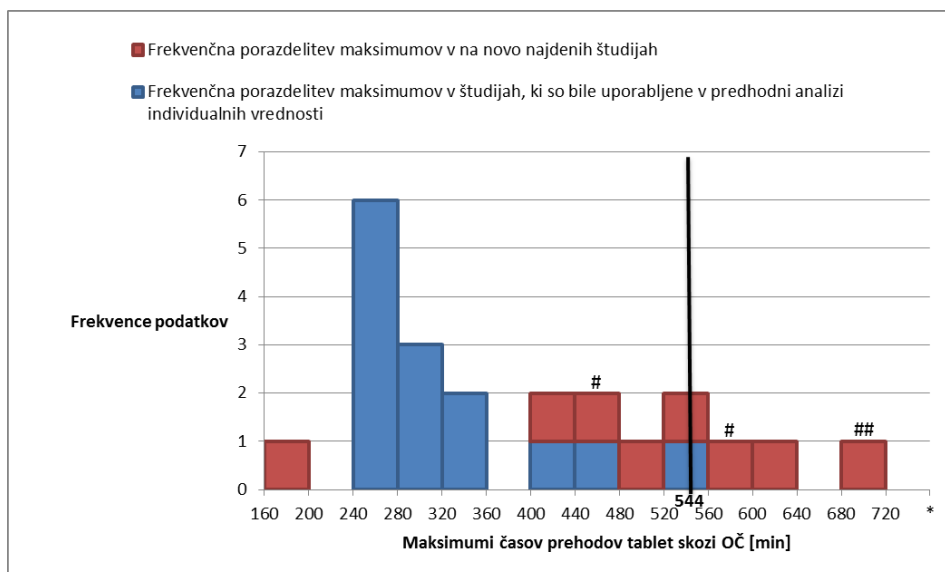
Slika 4: Histogram porazdelitve median časov prehodov tablet skozi OČ ( $n = 16$ , povpr. = 219 min,  $SD = 38$  min,  $CV = 17$  %); črna črta predstavlja mediano vseh individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so vrednosti median iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so vrednosti median iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon. Vrednosti median iz omenjenih študij nismo upoštevali pri izračunu povpr.,  $SD$  in  $CV$ .



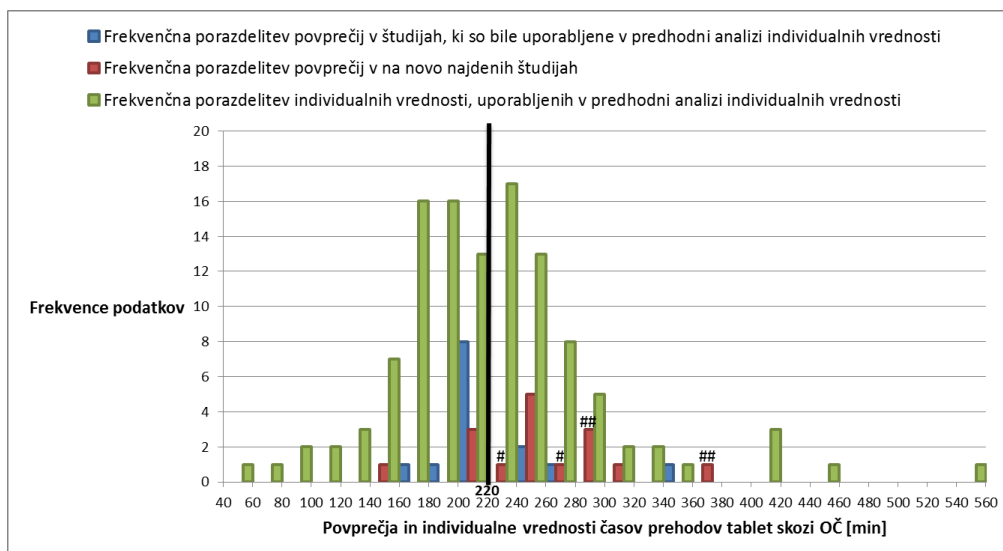
Slika 5: Histogram porazdelitve  $SD$  časov prehodov tablet skozi OČ ( $n = 22$ , povpr. = 73 min,  $SD = 34$  min,  $CV = 47$  %); črna črta predstavlja  $SD$  vseh individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so vrednosti  $SD$  iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so vrednosti  $SD$  iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon. Vrednosti  $SD$  iz omenjenih študij nismo upoštevali pri izračunu povpr.,  $SD$  in  $CV$ .



Slika 6: Histogram porazdelitve minimumov časov prehodov tablet skozi OČ ( $n = 19$ , povpr. = 139 min,  $SD = 44$  min,  $CV = 32\%$ ); črna črta predstavlja minimum vseh individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so vrednosti minimumov iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so vrednosti minimumov iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon. Vrednosti minimumov iz omenjenih študij nismo upoštevali pri izračunu povpr.,  $SD$  in  $CV$ .



Slika 7: Histogram porazdelitve maksimumov časov prehodov tablet skozi OČ ( $n = 19$ , povpr. = 364 min,  $SD = 121$  min,  $CV = 33\%$ ); Na tem histogramu so za razliko od drugih histogramov zaradi zelo širokega razpona vrednosti posamezni številski intervali dolgi 40 min; črna črta predstavlja maksimum vseh individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so vrednosti maksimumov iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so vrednosti maksimumov iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon. Vrednosti maksimumov iz omenjenih študij nismo upoštevali pri izračunu povpr.,  $SD$  in  $CV$ ; \*največja vrednost maksimuma je 1171 min (19,5 ur), kar je precej večje od največjega številskega intervala na histogramu, zato je nismo vključili v histogram, ki bi bil v nasprotnem primeru precej slabše pregleden (v študiji z omenjeno vrednostjo so tablete vsebovale 20 mg oksikodona, zato bi bil stolpec, v katerem bi bila vrednost omenjene študije, če bi jo vključili v histogram, označen z znakom ##).



Slika 8: Histogram porazdelitve povprečij in individualnih vrednosti (pridobljenih v predhodni analizi individualnih vrednosti (13)) časov prehodov tablet skozi OČ; črna črta predstavlja povpr. vseh individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so povprečne vrednosti iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so povprečne vrednosti iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon.

Na sliki 3 lahko opazimo, da je razpon povprečnih časov prehodov tablet skozi OČ v študijah, v katerih tablete niso vsebovale oksikodona (140–360 min), precej širši od 3–4 ur (180–240 min), kar je bilo v preteklosti sprejeto za tipično vrednost. Kljub temu zgolj 6 vrednosti izmed tistih, ki so zunaj območja 3–4 ur v študijah, v katerih tablete niso vsebovale oksikodona, od omenjenega območja odstopa za več kot 20 min. To pomeni, da je porazdelitev povprečnih časov precej skladna z v uvodu omenjenimi ugotovitvami o tem, da so povprečni časi prehodov tablet skozi OČ razmeroma podobni in se precej bolj razlikujejo individualne vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ znotraj posameznih študij.

Povprečne vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ so v nekaterih študijah, ki smo jih v primerjavi s predhodno analizo individualnih vrednosti (13) našli na novo, nekoliko večje kot v študijah, ki so bile v omenjeni analizi že uporabljene. Kljub temu iz relativno majhne razlike med povpr. vrednostjo povprečij in povpr. vrednostjo vseh individualnih vrednosti (15 min) sklepamo na precejšnjo skladnost povprečnih vrednosti časov prehodov tablet v na novo najdenih študijah s povprečnimi vrednostmi časov prehodov tablet v že uporabljenih študijah.

Na sliki 4 lahko opazimo, da zgolj 2 izmed tistih na novo najdenih študij, v katerih tablete niso vsebovale oksikodona, vsebujeta vrednosti median. Izmed teh je v eni študiji vrednost mediane podobna v primerjavi z drugimi vrednostmi median, v drugi študiji pa je vrednost mediane nekoliko manjša od drugih vrednosti.

Vrednosti SD se na sliki 5 med seboj zelo razlikujejo. Najmanjše vrednosti so namreč v območju med 20 in 40 min, največja izmed vrednosti v študijah, v katerih tablete niso vsebovale oksikodona, pa med 140 in 160 min. To pomeni, da se variabilnost individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ precej razlikuje med posameznimi študijami. Možen razlog je v tem, da na variabilnost individualnih vrednosti časov prehodov tablet med drugim vplivajo tudi različne fiziološke razmere posameznikov (13), razlike med katerimi so med posameznimi študijami različne. Vrednosti SD so v tistih na novo najdenih študijah, v katerih tablete niso vsebovale oksikodona, z izjemo največje vrednosti, precej skladne z vrednostmi SD v študijah, ki so bile že uporabljene v predhodni analizi individualnih vrednosti (13). To pomeni, da se variabilnost individualnih vrednosti v na novo najdenih študijah ne razlikuje bistveno od variabilnosti individualnih vrednosti v že uporabljenih študijah.

Na sliki 6 lahko opazimo, da nobena izmed študij, ki smo jih v primerjavi s predhodno analizo individualnih vrednosti (13) našli na novo, ne vsebuje manjše vrednosti minimuma v primerjavi z minimumom vseh individualnih vrednosti. Vrednosti minimumov v na novo najdenih študijah so precej skladne z vrednostmi minimumov v študijah, ki so bile že uporabljene v prej omenjeni analizi individualnih vrednosti (13).

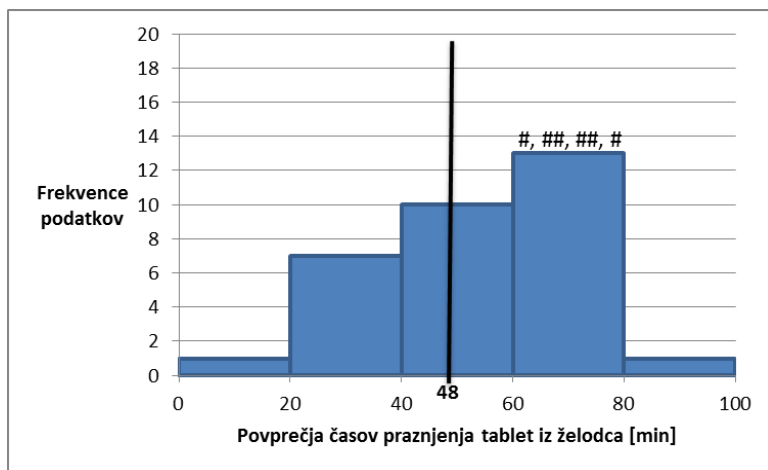
Podobno kot vrednosti SD se tudi vrednosti maksimumov na sliki 7 med seboj zelo razlikujejo, saj je najmanjša vrednost v območju med 160 in 200 min, največja izmed vrednosti v študijah, v katerih tablete niso vsebovale oksikodona, pa med 600 in 640 min. Omenjena vrednost je tudi večja od maksimuma vseh individualnih vrednosti (544 min), ki so bile uporabljene v predhodni analizi (13). Tudi nekatere druge vrednosti maksimumov so zelo velike in precej izstopajo od območja 1–6 ur, v katerem so večinoma individualne vrednosti. Z izjemo največje in najmanjše vrednosti so vrednosti maksimumov v tistih na novo najdenih študijah, v katerih tablete niso vsebovale oksikodona, precej skladne z vrednostmi maksimumov v že uporabljenih študijah.

Na sliki 8 imajo individualne vrednosti precej širši razpon, vendar je precejšen delež individualnih vrednosti v istih številskih območjih kot povprečne vrednosti. Kljub temu, da je tako kot za gibanje želodca tudi za gibanje OČ takrat, ko v njem ni hrane, značilen

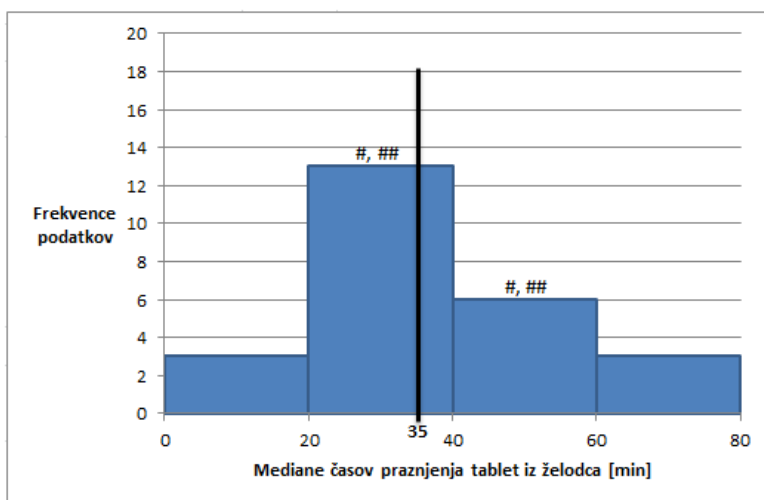
MMC cikel, ta za razliko od časa praznjenja tablete iz želodca na čas prehoda tablete skozi OČ bistveno ne vpliva, ampak so razlogi za variabilnost individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ drugačni. Eden izmed njih je v uvodu omenjen gastroileocekalni refleks, preko katerega hrana, zaužita po 4 urah, sproži prehode skozi ileocekalni sfinkter pri tistih tabletah, ki so takrat pred ICS. Poleg tega na variabilnost individualnih vrednosti vplivajo različne fiziološke razmere pri posameznikih (13) in tudi nekateri drugi dejavniki (na primer pri vegetarijancih je čas prehoda skozi OČ daljši kot pri drugih ljudeh (7, 45)). Ker čas prehoda tablete skozi OČ vpliva na absorpcijo učinkovine, bi precejšnja variabilnost individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ lahko povzročila različno biorazpoložljivost učinkovin (13).

#### 4.4.1.2 Časi praznjenja tablet iz želodca

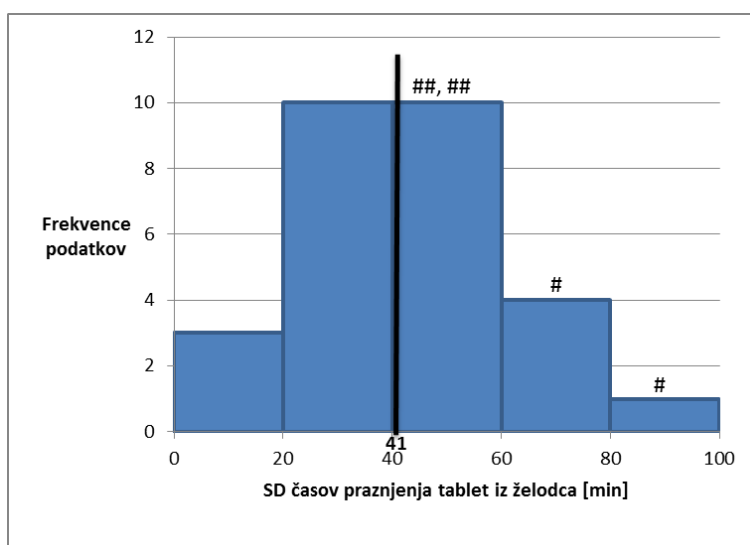
Analizirali smo povprečja, mediane in SD časov praznjenja tablet iz želodca. V histogramih na slikah 9–11 smo prikazali frekvenčne porazdelitve vrednosti posameznih statističnih parametrov, v histogramu na sliki 12 pa smo poleg porazdelitve povprečij z zelenimi stolpci prikazali porazdelitev individualnih vrednosti, ki so bile uporabljene v predhodni analizi individualnih vrednosti (13). Na histogramih smo z navpičnimi črtami označili povpr., mediano in SD vseh individualnih vrednosti iz prej omenjene analize (13).



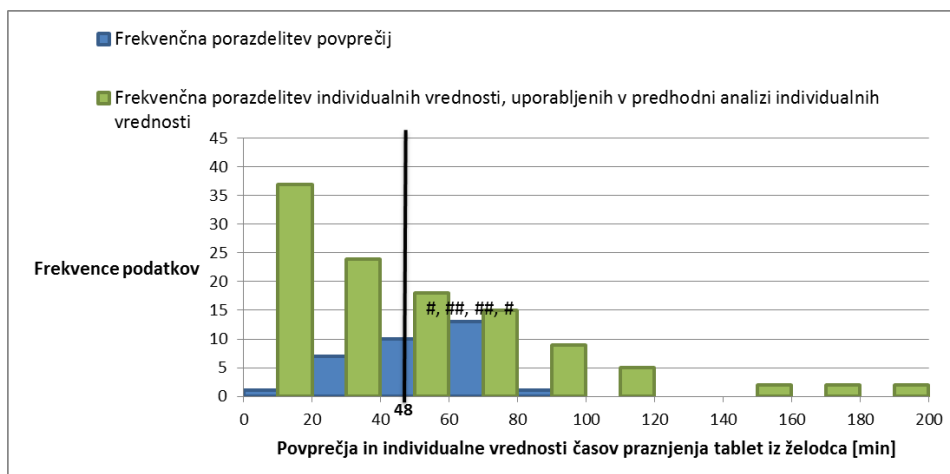
Slika 9: Histogram porazdelitve povprečij časov praznjenja tablet iz želodca ( $n = 28$ , povpr. = 50 min,  $SD = 17$  min,  $CV = 34$  %); črna črta predstavlja povpr. vseh individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so povprečne vrednosti iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so povprečne vrednosti iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon. Povprečne vrednosti iz omenjenih študij nismo upoštevali pri izračunu povpr.,  $SD$  in  $CV$ .



Slika 10: Histogram porazdelitve median časov praznjenja tablet iz želodca ( $n = 21$ , povpr. = 40 min,  $SD = 15$  min,  $CV = 38$  %); črna črta predstavlja mediano vseh individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so vrednosti median iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so vrednosti median iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon. Vrednosti median iz omenjenih študij nismo upoštevali pri izračunu povpr.,  $SD$  in  $CV$ .



Slika 11: Histogram porazdelitve  $SD$  časov praznjenja tablet iz želodca ( $n = 24$ , povpr. = 39 min,  $SD = 16$  min,  $CV = 41$  %); črna črta predstavlja  $SD$  vseh individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so vrednosti  $SD$  iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so vrednosti  $SD$  iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon. Vrednosti  $SD$  iz omenjenih študij nismo upoštevali pri izračunu povpr.,  $SD$  in  $CV$ .



Slika 12: Histogram porazdelitve povprečij in individualnih vrednosti (pridobljenih v predhodni analizi individualnih vrednosti (13)) časov praznjenja tablet iz želodca; črna črta predstavlja povpr. vseh individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so povprečne vrednosti iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so povprečne vrednosti iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon.

Na sliki 9 lahko opazimo, da je povpr. vrednost povprečij časov praznjenja tablet iz želodca (50 min) precej podobna povpr. vrednosti vseh individualnih vrednosti (48 min). Iz tega sklepamo, da so povprečne vrednosti časov praznjenja tablet v študijah, ki smo jih v primerjavi s predhodno analizo individualnih vrednosti (13) našli na novo, precej skladne s povprečnimi vrednostmi časov praznjenja tablet v študijah, ki so bile že uporabljene v omenjeni analizi.

Vse vrednosti povprečij in median na slikah 9 in 10 so v območju znotraj 2 ur, kar je skladno s trajanjem MMC cikla. Na sliki 12 lahko opazimo tudi, da so izven tega območja zgolj 3 individualne vrednosti iz študij, ki so bile uporabljene v predhodni analizi (13). Oba omenjena podatka sovpadata z v uvodu omenjenim načinom praznjenja tablet iz želodca, po katerem tablete, zaužite na tešče, večinoma zapustijo želodec znotraj tretje faze MMC cikla. Zaradi tega časi praznjenja tablet iz želodca večinoma trajajo med nekaj minutami in 2 urama, kar je odvisno od faze MMC cikla, ki poteka ob vstopu tablet v želodec (10).

Na sliki 11 lahko opazimo, da so vrednosti SD časov praznjenja tablet iz želodca večinoma nekoliko manjše od vrednosti SD časov prehodov tablet skozi OČ. To pomeni, da je absolutna variabilnost individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca znotraj posameznih študij manjša od absolutne variabilnosti individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ. Razlog je v tem, da je MMC cikel glavni izvor variabilnosti

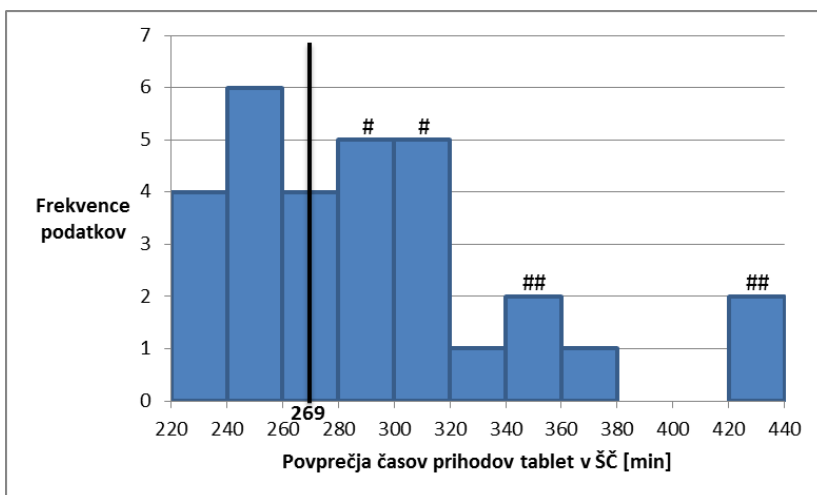


individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca, zaradi česar drugi dejavniki pridejo v manjši meri do izraza. Po drugi strani je relativna variabilnost individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca precej večja od relativne variabilnosti individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ, na kar sklepamo iz rezultatov predhodne analize individualnih vrednosti (13), kjer je bil CV individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca 85 %, CV individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ pa 33 %.

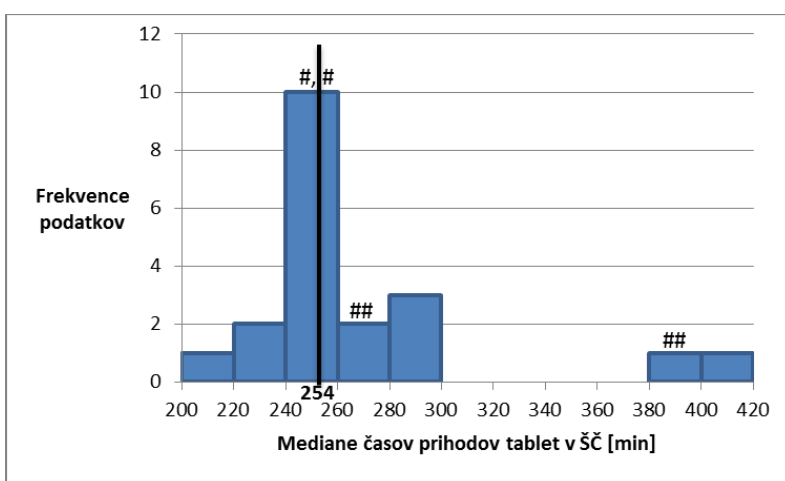
Na sliki 12 je sicer večina individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca v območjih, v katerih so povprečne vrednosti, vendar se porazdelitvi povprečij in individualnih vrednosti precej razlikujeta. Razlog je v tem, da so zaradi različnega vpliva MMC cikla na posamezne tablete individualne vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca znotraj posameznih študij precej variabilne.

#### **4.4.1.3 Časi prihodov tablet v široko črevo**

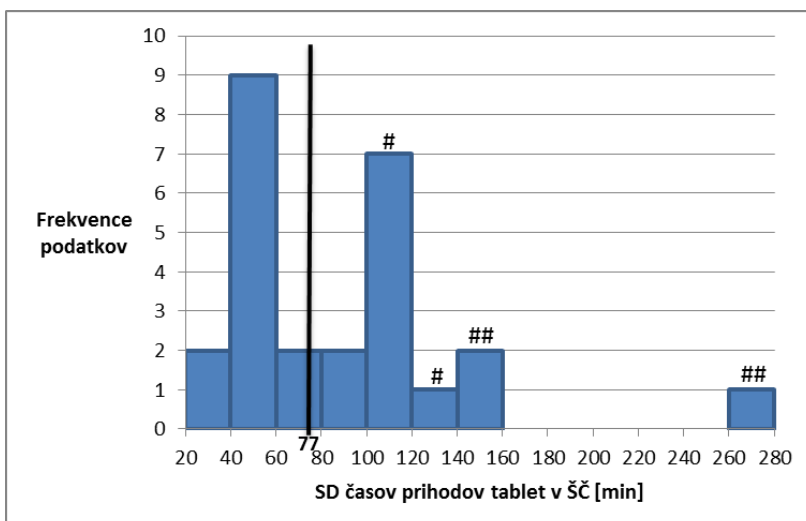
Analizirali smo povprečja, mediane in SD časov prihodov tablet v ŠČ. V histogramih na slikah 13–15 smo prikazali frekvenčne porazdelitve vrednosti posameznih statističnih parametrov, v histogramu na sliki 16 pa smo poleg porazdelitve povprečij z zelenimi stolpci prikazali porazdelitev individualnih vrednosti, ki so bile uporabljene v predhodni analizi individualnih vrednosti (13). Na histogramih smo z navpičnimi črtami označili povpr., mediano in SD vseh individualnih vrednosti iz prej omenjene analize (13).



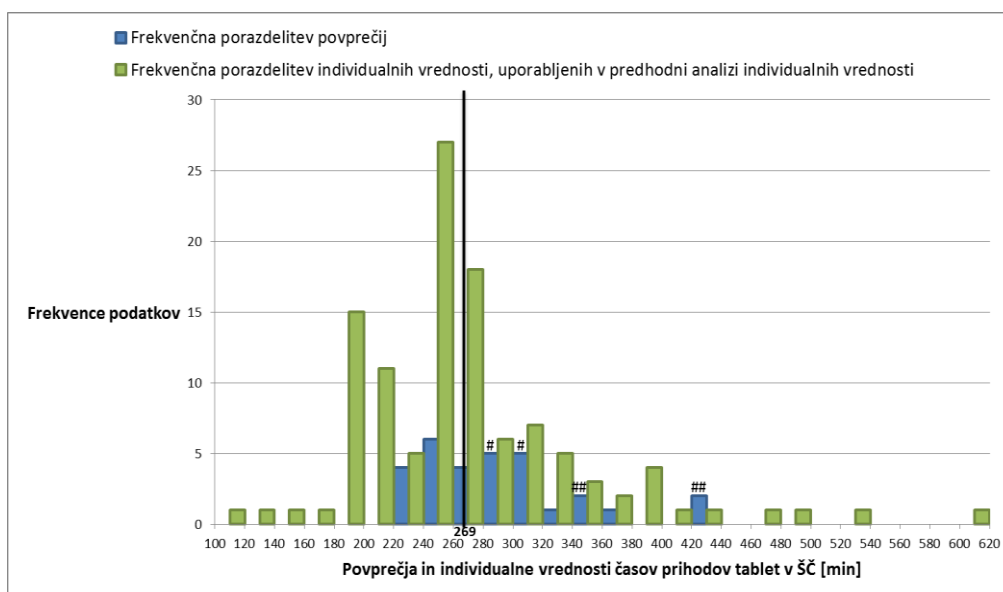
Slika 13: Histogram porazdelitve povprečij časov prihodov tablet v ŠČ ( $n = 26$ , povpr. = 284 min,  $SD = 48$  min,  $CV = 17\%$ ); črna črta predstavlja povpr. vseh individualnih vrednosti časov prihodov tablet v ŠČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so povprečne vrednosti iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so povprečne vrednosti iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon. Povprečne vrednosti iz omenjenih študij nismo upoštevali pri izračunu povpr.,  $SD$  in  $CV$ .



Slika 14: Histogram porazdelitve median časov prihodov tablet v ŠČ ( $n = 16$ , povpr. = 267 min,  $SD = 45$  min,  $CV = 17\%$ ); črna črta predstavlja mediano vseh individualnih vrednosti časov prihodov tablet v ŠČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so vrednosti median iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so vrednosti median iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon. Vrednosti median iz omenjenih študij nismo upoštevali pri izračunu povpr.,  $SD$  in  $CV$ .



Sika 15: Histogram porazdelitve SD časov prihodov tablet v ŠČ ( $n = 22$ , povpr. = 76 min,  $SD = 33$  min,  $CV = 43\%$ ); črna črta predstavlja SD vseh individualnih vrednosti časov prihodov tablet v ŠČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so vrednosti SD iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so vrednosti SD iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon. Vrednosti SD iz omenjenih študij nismo upoštevali pri izračunu povpr., SD in CV.



Slika 16: Histogram porazdelitve povprečij in individualnih vrednosti (pridobljenih v predhodni analizi individualnih vrednosti (13)) časov prihodov tablet v ŠČ; črna črta predstavlja povpr. vseh individualnih vrednosti časov prihodov tablet v ŠČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označeni stolpci, v katerih so povprečne vrednosti iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa stolpci, v katerih so povprečne vrednosti iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon.

Časi prihodov tablet v ŠČ predstavljajo vsoto časov praznjenja tablet iz želodca in prehodov tablet skozi OČ. Zaradi tega je porazdelitev in variabilnost statističnih parametrov časov prihodov tablet v ŠČ odraz porazdelitev in variabilnosti statističnih parametrov časov obeh omenjenih vrst prehodov.

Na sliki 13 lahko opazimo, da je povpr. vrednost povprečij časov prihodov tablet v ŠČ (284 min) nekoliko večja od povpr. vrednosti vseh individualnih vrednosti (269 min), razlika med obema vrednostma (15 min) pa je enaka kot pri časih prehodov tablet skozi OČ. Možen razlog za razliko med povpr. vrednostma povprečij in individualnih vrednosti časov prihodov tablet v ŠČ je v tem, da so v nekaterih študijah, ki smo jih v primerjavi s predhodno analizo individualnih vrednosti (13) našli na novo, zaradi nekoliko večjih povprečnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ nekoliko večje tudi povprečne vrednosti časov prihodov tablet v ŠČ. Kljub temu je podobno kot v primeru časov prehodov tablet skozi OČ razlika med vrednostma relativno majhna, iz česar sklepamo na precejšnjo skladnost povprečnih vrednosti časov prihodov tablet v na novo najdenih študijah s povprečnimi vrednostmi časov prihodov tablet v že uporabljenih študijah.

Na sliki 14 je skoraj polovica vrednosti median časov prihodov tablet v ŠČ iz študij, v katerih tablete niso vsebovale oksikodona, v območju med 240 in 260 min, v katerem leži tudi mediana vseh individualnih vrednosti. Tudi na histogramih median časov prehodov tablet skozi OČ in praznjenja tablet iz želodca na slikah 4 in 10 je skoraj polovica vrednosti median iz študij, v katerih tablete niso vsebovale oksikodona, znotraj 20-min intervalov, v katerih ležita tudi mediani vseh individualnih vrednosti. Razlog je v tem, da na vrednosti median ne vplivajo izstopajoče individualne vrednosti znotraj posameznih študij.

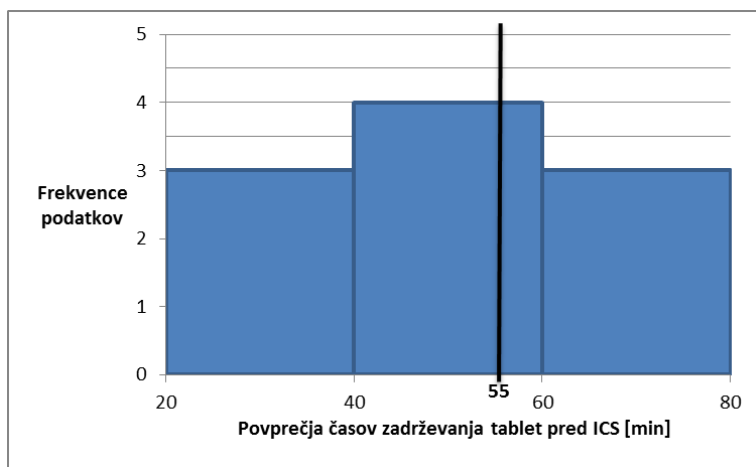
Na sliki 15 lahko opazimo, da se SD časov prihodov tablet v ŠČ med seboj precej razlikujejo, od najmanjših vrednosti, ki sta v območju med 0 in 20 min, do največje vrednosti iz študij, v katerih tablete niso vsebovale oksikodona, ki je med 140 in 160 min. Podobno kot v primeru časov prehodov tablet skozi OČ so tudi v primeru časov prihodov tablet v ŠČ nekatere vrednosti SD večje od SD časov praznjenja tablet iz želodca, kar pomeni, da imajo individualne vrednosti časov prihodov tablet v ŠČ znotraj posameznih študij večjo absolutno variabilnost od individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca.

Na sliki 16 je precejšen delež individualnih vrednosti v enakih številskih območjih kot povprečne vrednosti, vendar imajo individualne vrednosti časov prihodov tablet v ŠČ precej širši razpon. Na variabilnost individualnih vrednosti časov prihodov tablet v ŠČ

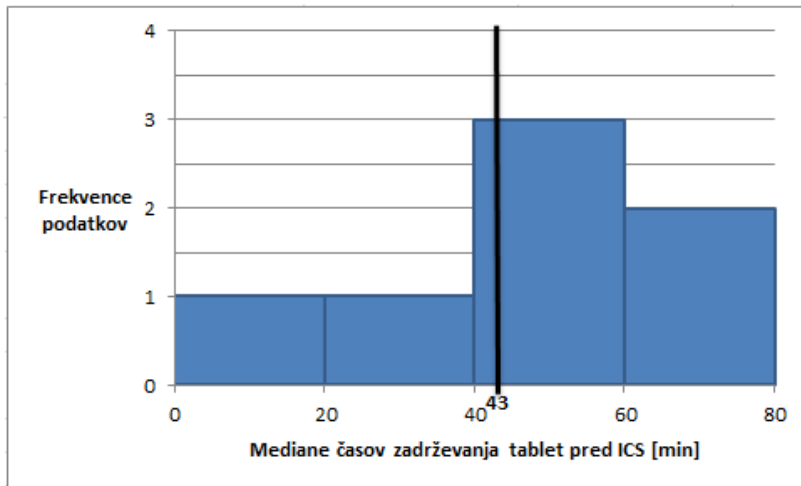
vplivajo tako dejavniki, ki povzročajo variabilnost individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca (MMC cikel ...) kot tudi dejavniki, ki povzročajo variabilnost individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ (gastroileocekalni refleks, različne fiziološke razmere pri posameznikih ...).

#### 4.4.1.4 Časi zadrževanja tablet pred ileocekalnim stikom

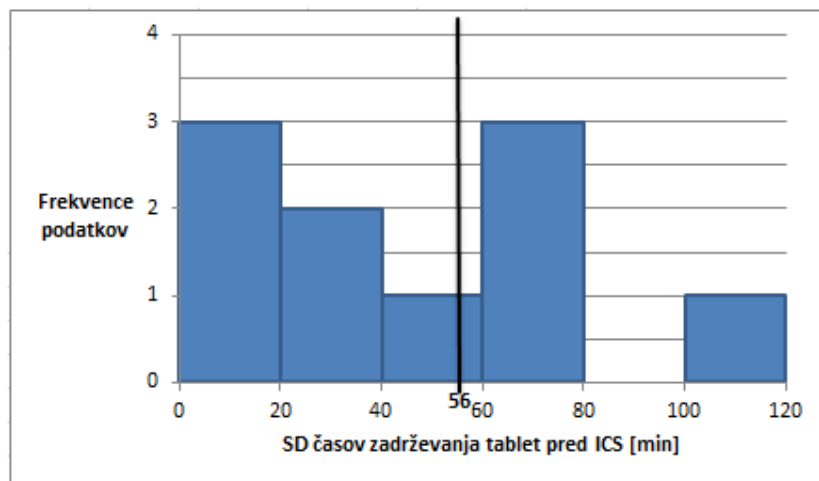
Analizirali smo povprečja, mediane in SD časov zadrževanja tablet pred ICS. Izmed študij, ki smo jih v primerjavi s predhodno analizo individualnih vrednosti (13) našli na novo, so vrednosti povprečij in SD časov zadrževanja tablet pred ICS vsebovale samo 3 študije iz članka Gota in sodelavcev (37), vrednosti median časov zadrževanja tablet pa ni vsebovala nobena izmed na novo najdenih študij. V histogramih na slikah 17–19 smo prikazali frekvenčne porazdelitve vrednosti posameznih statističnih parametrov, v histogramu na sliki 20 pa smo poleg porazdelitve povprečij z zelenimi stolpci prikazali porazdelitev individualnih vrednosti, ki so bile uporabljene v prej omenjeni analizi individualnih vrednosti (13). Na frekvenčnih histogramih smo z navpičnimi črtami označili povpr., mediano in SD vseh individualnih vrednosti iz prej omenjene analize (13).



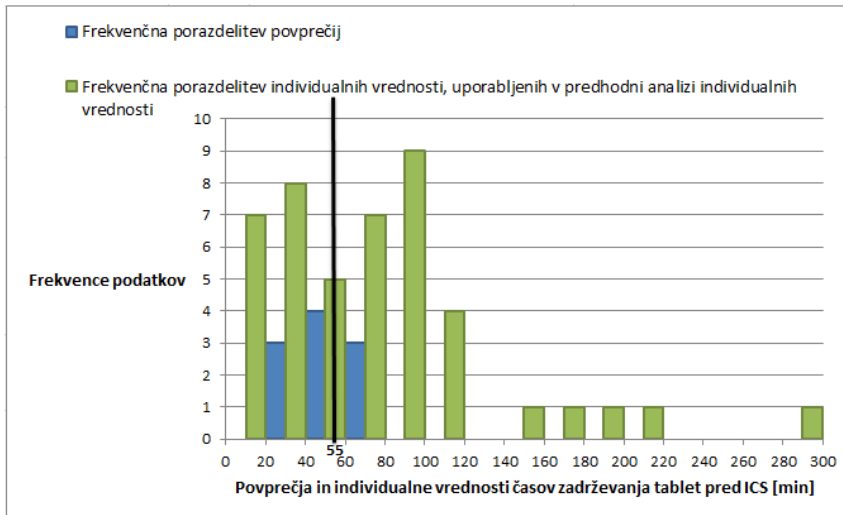
Slika 17: Histogram porazdelitve povprečij časov zadrževanja tablet pred ICS ( $n = 10$ , povpr. = 52 min,  $SD = 17$  min,  $CV = 33$  %); črna črta predstavlja povpr. vseh individualnih vrednosti časov zadrževanja tablet pred ICS iz predhodne analize individualnih vrednosti (13)



Slika 18: Histogram porazdelitve median časov zadrževanja tablet pred ICS ( $n = 7$ , povpr. = 47 min,  $SD = 22$  min,  $CV = 47$  %); črna črta predstavlja mediano vseh individualnih vrednosti časov zadrževanja tablet pred ICS iz predhodne analize individualnih vrednosti (13)



Slika 19: Histogram porazdelitve SD časov zadrževanja tablet pred ICS ( $n = 10$ , povpr. = 45 min,  $SD = 31$  min,  $CV = 69$  %); črna črta predstavlja SD vseh individualnih vrednosti časov zadrževanja tablet pred ICS iz predhodne analize individualnih vrednosti (13)



Slika 20: Histogram porazdelitve povprečij in individualnih vrednosti (pridobljenih v predhodni analizi individualnih vrednosti (13)) časov zadrževanja tablet pred ICS; črna črta predstavlja povpr. vseh individualnih vrednosti časov zadrževanja tablet pred ICS iz predhodne analize individualnih vrednosti (13)

Čas zadrževanja pred ICS je odvisen od mišice ileocekalnega sfinktra, ki je navadno nekoliko skrčena in upočasnjuje prehod črevesne vsebine skozi ileocekalni sfinkter (6). Po obroku pa se pod vplivom prej omenjenega gastroileocekalnega refleksa mišica ileocekalnega sfinktra sprosti, kar omogoči prehod črevesne vsebine skozi ta del prebavnega trakta (6, 11). V primeru tablet se vpliv gastroileocekalnega refleksa na variabilnost časov zadrževanja tablet pred ICS izraža v tem, da pri tabletah, ki je v času 4 ur po njihovem zaužitju pred ICS, hrana preko gastroileocekalnega refleksa sproži prehode skozi ileocekalni sfinkter in tako skrajša čase zadrževanja teh tablet pred ICS. Na druge tablete, ki jih v tistem času ni pred ICS, omenjeni refleks ne vpliva, zato so njihovi časi zadrževanja pred ICS daljši. Poleg tega lahko, kot smo omenili v uvodu, na čase zadrževanje tablet pred ICS vplivajo opioidni analgetiki, ki stimulirajo ileocekalni sfinkter in tako podaljšajo čase zadrževanja pred ICS (24). Ker daljši časi zadrževanje tablet pred ICS podaljšajo čase prehodov tablet skozi OČ, pomembno vplivajo tudi na absorpcijo učinkovin, ki se absorbirajo samo v OČ. Zaradi tega so pomemben faktor pri razvoju biorelevantnih modelov sproščanja (13).

Na sliki 17 lahko opazimo, da je povpr. vrednost povprečij časov zadrževanja tablet pred ICS (52 min) podobna povpr. vrednosti vseh individualnih vrednosti (55 min). Iz tega sklepamo, da so povprečne vrednosti časov zadrževanja tablet v študijah, ki smo jih v primerjavi s predhodno analizo individualnih vrednosti (13) našli na novo, precej skladne s

povprečnimi vrednostmi časov zadrževanja tablet v študijah, ki so bile že uporabljene v omenjeni analizi.

Na sliki 19 lahko opazimo, da se vrednosti SD med seboj zelo razlikujejo, kar pomeni, da se variabilnost individualnih vrednosti časov zadrževanja tablet pred ICS precej razlikuje med posameznimi študijami. Podobno kot v primerih časov prehodov tablet skozi OČ in prihodov tablet v ŠČ lahko tudi v primeru časov zadrževanja tablet pred ICS iz nekoliko večjih vrednosti SD sklepamo, da imajo individualne vrednosti časov zadrževanja tablet pred ICS znotraj posameznih študij večjo absolutno variabilnost od individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca.

Na sliki 20 je precejšen delež individualnih vrednosti časov zadrževanja tablet pred ICS v večjih območjih od povprečnih vrednosti. Izmed teh zlasti izrazito izstopa vrednost, ki je v območju med 280 in 300 min. Tudi nekatere druge individualne vrednosti precej izstopajo, kar pomeni, da so individualne vrednosti časov zadrževanja tablet pred ICS zelo variabilne. Zelo velika variabilnost individualnih vrednosti se izraža tudi v zelo veliki vrednosti CV, ki je 102 % in v precej veliki vrednosti SD, ki je 56 min. Glede na to, da zadrževanje tablete pred ICS predstavlja del njenega prehoda skozi OČ, bi bila velika variabilnost individualnih vrednosti časov zadrževanja tablet pred ICS lahko vzrok za variabilnost individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ. Po drugi strani so povprečne vrednosti precej manj variabilne od individualnih vrednosti, saj so zgolj v treh številskih območjih.

#### **4.4.2 Primerjava povprečnih vrednosti statističnih parametrov s statističnimi parametri, izračunanimi iz vseh individualnih vrednosti**

V preglednici V so prikazani statistični parametri, izračunani iz vseh individualnih vrednosti, ki so bile uporabljene v predhodni analizi individualnih vrednosti (13) ter povpr. vseh vrednosti statističnih parametrov iz posameznih študij. V primeru časov prehodov tablet skozi OČ, praznjenja tablet iz želodca in prihodov tablet v ŠČ tako kot v prejšnjem poglavju pri izračunu povpr. nismo upoštevali vrednosti statističnih parametrov iz študij, v katerih so tablete vsebovale oksikodon.



*Preglednica V: Statistični parametri, izračunani iz vseh individualnih vrednosti, uporabljenih v predhodni analizi individualnih vrednosti (13) ter povpr. vrednosti statističnih parametrov iz posameznih študij (min)*

	Povprečje		Mediana		SD		Minimum		Maksimum	
	Povpr. vseh individualnih vrednosti	Povpr. vrednost povprečij	Mediana vseh individualnih vrednosti	Povpr. vrednost median	SD vseh individualnih vrednosti	Povpr. vrednost SD	Minimum vseh individualnih vrednosti	Povpr. vrednost minimumov	Maksimum vseh individualnih vrednosti	Povpr. vrednost maksimumov
Vrste časov prehodov										
Čas prehoda tablete skozi OČ	220	235	215	219	72	73	60	139	544	364
Čas praznjenja tablete iz želodca	48	50	35	40	41	39	0	/	192	/
Čas prihoda tablete v ŠČ	269	284	254	267	77	76	117	/	604	/
Čas zadrževanja tablete pred ICS	55	52	43	47	56	45	0	/	266	/

/: Vrednosti minimumov in maksimumov časov praznjenja tablet iz želodca, prihodov tablet v ŠČ in zadrževanja tablet pred ICS iz posameznih študij nismo uporabili pri analizi, zato povpr. vrednosti omenjenih statističnih parametrov nismo izračunali

Kot lahko opazimo v preglednici V, sta povpr. vrednosti povprečij in povpr. vrednosti vseh individualnih vrednosti v primeru časov praznjenja tablet iz želodca in zadrževanja tablet pred ICS precej podobni, v primeru časov prehoda tablet skozi OČ in prihodov tablet v ŠČ pa sta povpr. vrednosti povprečij nekoliko večji od povpr. vrednosti vseh individualnih vrednosti, vendar sta omenjeni razliki med vrednostma relativno majhni. Iz tega sklepamo, da so povprečne vrednosti časov posameznih vrst prehodov tablet v na novo najdenih študijah precej skladne s povprečnimi vrednostmi časov prehodov tablet v študijah, ki so bile že uporabljene v predhodni analizi individualnih vrednosti (13). V prejšnjem podpoglavju smo ugotovili, da so tudi vrednosti SD, minimumov in maksimumov časov prehodov tablet skozi OČ v na novo najdenih študijah precej skladne z vrednostmi omenjenih statističnih parametrov v že uporabljenih študijah. To pomeni, da so rezultati naše analize skladni z rezultati predhodne analize in lahko potrdimo zaključke prehodne analize (13).

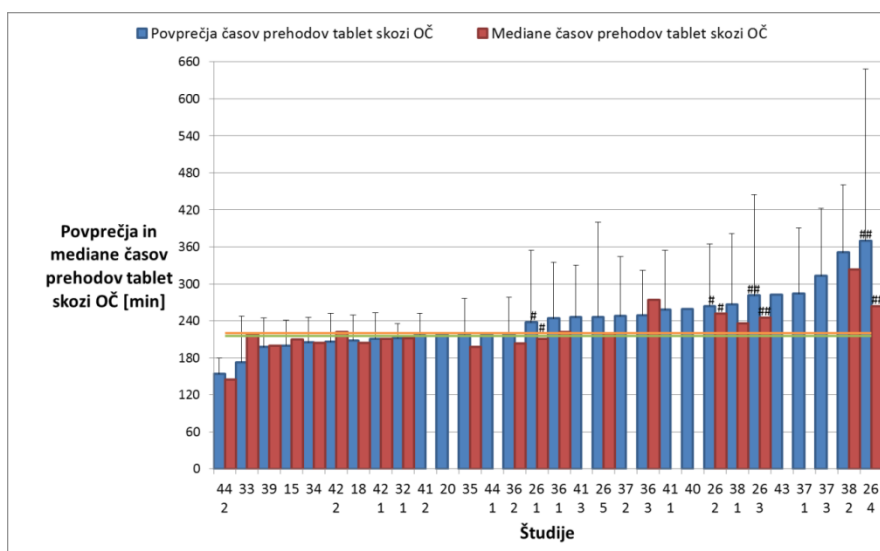
#### **4.4.3 Predstavitev vrednosti statističnih parametrov po posameznih študijah s stolpčnimi diagrami**

Porazdelitev vrednosti statističnih parametrov časov prehodov tablet skozi OČ, praznjenja tablet iz želodca, prihodov tablet v ŠČ in zadrževanja tablet pred ICS smo prikazali tudi s stolpčnimi diagrami, na katere smo nanesti naraščajoče vrednosti statističnih parametrov po posameznih študijah. Z vodoravnimi črtami smo označili statistične parametre, izračunane iz vseh individualnih vrednosti v predhodni analizi (13). Študije smo na x-osi označili s številkami na podoben način kot v preglednicah II in III. Prve številke pomenijo zaporedne številke člankov, navedene v poglavju Literatura, druge pa številke študij v

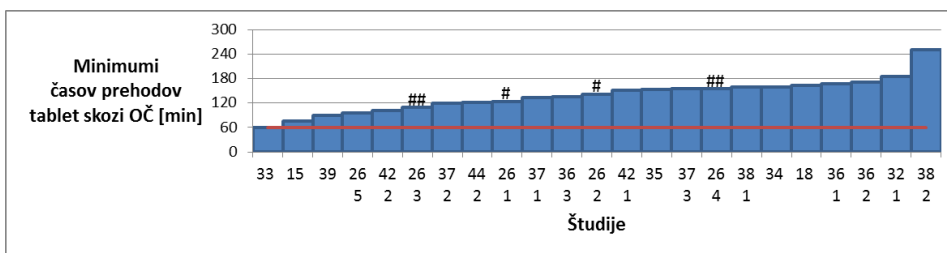
tistih člankih, pri katerih smo podatke razvrstili v več študij (na primer 26 2 pomeni študijo v članku z zaporedno številko 26, ki je v drugem stolpcu preglednic II in III označena z 2). Pri tistih člankih, pri katerih podatkov nismo razvrstili v več študij, pa smo obravnavane študije označili samo z zaporednimi številkami člankov (na primer 43 pomeni študijo v članku z zaporedno številko 43). Na stolpčnih diagramih smo z znakom ## označili študije, v katerih so prostovoljci zaužili tablete, ki so vsebovale oksikodon, z znakom # pa študije, v katerih so prostovoljci zaužili tablete, ki so poleg oksikodona vsebovale tudi nalokson.

#### 4.4.3.1 Časi prehodov tablet skozi ozko črevo

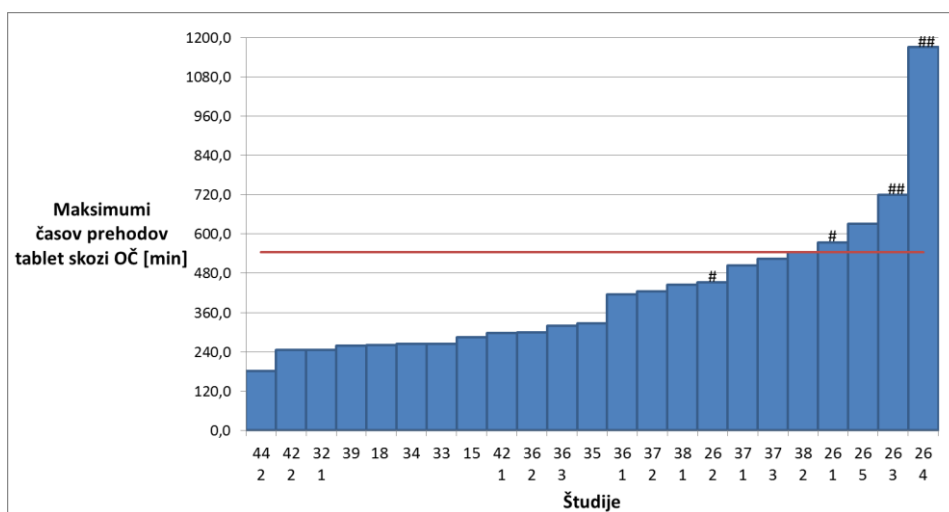
V stolpčnih diagramih (slike 21–23) so prikazane posamezne vrednosti povprečij, median, minimumov in maksimumov časov prehodov tablet skozi OČ. Na diagram povprečij in median (slika 21) smo dodali vrednosti SD iz posameznih študij ter povpr. in mediano vseh individualnih vrednosti iz predhodne analize individualnih vrednosti (13). Na diagrama minimumov (slika 22) in maksimumov (slika 23) pa smo dodali minimum in maksimum vseh individualnih vrednosti iz prej omenjene analize (13).



Slika 21: Stolpčni diagram povprečij in median časov prehodov tablet skozi OČ; črne črte predstavljajo vrednosti SD časov prehodov tablet skozi OČ v posameznih študijah; oranžna črta predstavlja povpr., zelena črta pa mediano vseh individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označene študije, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa študije, v katerih so tablete vsebovale oksikodon.



Slika 22: Stolpčni diagram minimumov časov prehodov tablet skozi OČ; rdeča črta predstavlja minimum vseh individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označene študije, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa študije, v katerih so tablete vsebovale oksikodon.



Slika 23: Stolpčni diagram maksimumov časov prehodov tablet skozi OČ; rdeča črta predstavlja maksimum vseh individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označene študije, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa študije, v katerih so tablete vsebovale oksikodon.

Vrednosti povprečij in median časov prehodov tablet skozi OČ na sliki 21 so si med posameznimi študijami večinoma precej podobne in ne izstopajo bistveno od povpr. in mediane vseh individualnih vrednosti. Tudi vrednosti minimumov na sliki 22 so si večinoma razmeroma podobne, vrednosti SD in maksimumov na slikah 21 in 23 pa se precej razlikujejo.

Vrednosti povprečij in median v študijah 26 1, 26 2, 26 3 in 26 4, v katerih so tablete vsebovale oksikodon, so na sliki 21 precej velike, kar je verjetno posledica vpliva te učinkovine. Enako velja tudi za zelo velike vrednosti maksimumov, za katere lahko na sliki 23 opazimo, da so v študijah 26 1, 26 3 in 26 4 celo večje od maksimuma vseh individualnih vrednosti, uporabljenih v predhodni analizi (13). Iz zelo velikih vrednosti SD

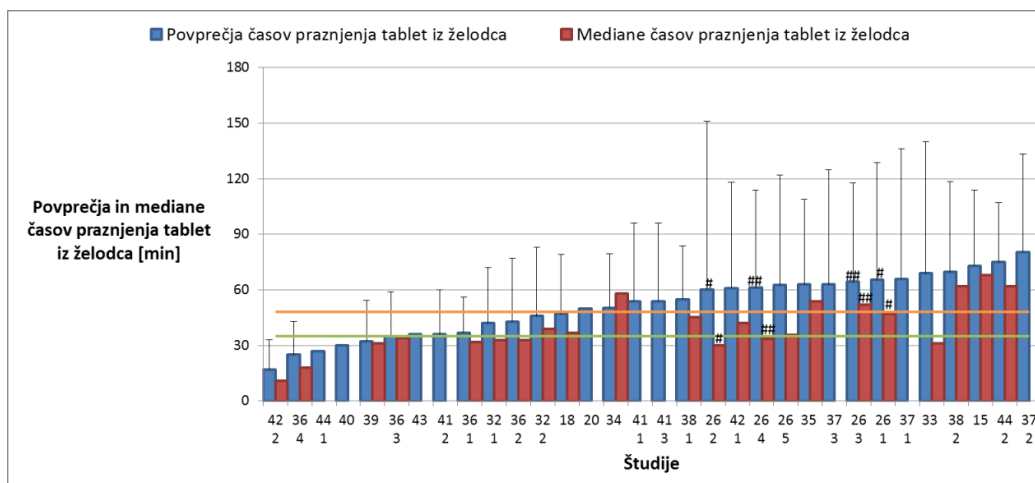
in razmeroma majhnih vrednosti minimumov v prej omenjenih študijah (26 1, 26 2, 26 3 in 26 4), ki jih lahko opazimo na slikah 21 in 22, pa sklepamo, da se je vpliv oksikodona zelo različno izražal pri posameznih tabletah znotraj študij.

Na slikah 21 in 22 lahko opazimo precejšnje odstopanje vrednosti povprečja, mediane in minimuma v študiji 38 2, ki pa je verjetno posledica naključja. Enako velja tudi za precej manjšo vrednost mediane v študiji 44 2 v primerjavi z vrednostmi median v drugih študijah na sliki 21 in večjo vrednost maksimuma v študiji 26 5 v primerjavi z maksimumom vseh individualnih vrednosti iz predhodne analize (13) na sliki 23.

V študiji 38 1 so tablete vsebovale laktulozo, ki lahko zaradi osmotskega delovanja pospeši prehod skozi OČ. Kljub temu lahko na slikah 21–23 opazimo, da v omenjeni študiji vrednosti statističnih parametrov časov prehodov tablet skozi OČ ne odstopajo bistveno od vrednosti v drugih študijah. Možen razlog je v tem, da je bila laktuloza v tej študiji v jedrih tablet, katerih obloga je razpadla šele po njihovih prihodih v ŠČ (38). Tako je verjetno obloga ščitila tablete pred osmotskim vplivom laktuloze, zaradi česar se časi njihovih prehodov skozi OČ niso bistveno skrajšali. Ker laktuloza v tej študiji ni bistveno vplivala na čase prehodov tablet skozi OČ, smo v prejšnjih poglavjih vrednosti statističnih parametrov iz te študije, za razliko od vrednosti statističnih parametrov v študijah, v katerih so tablete vsebovale oksikodon, upoštevali pri izračunu povpr., SD in CV.

#### **4.4.3.2 Časi praznjenja tablet iz želodca**

V stolpčnem diagramu (slika 24) so prikazane posamezne vrednosti povprečij in median časov praznjenja tablet iz želodca. Na diagram smo dodali vrednosti SD iz posameznih študij ter povpr. in mediano vseh individualnih vrednosti iz predhodne analize individualnih vrednosti (13).



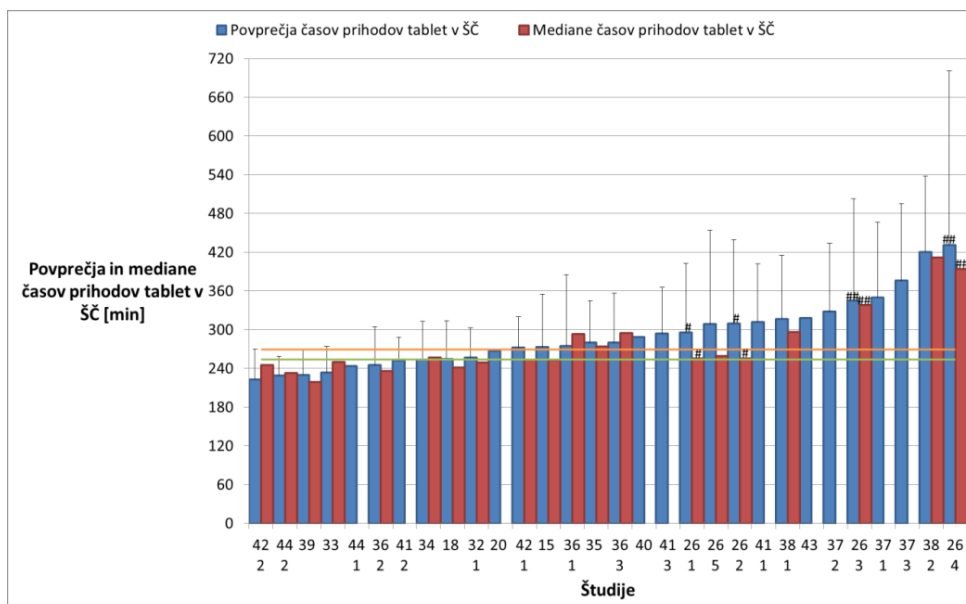
Slika 24: Stolpčni diagram povprečij in median časov praznjenja tablet iz želodca; črne črte predstavljajo vrednosti SD časov praznjenja tablet iz želodca v posameznih študijah; oranžna črta predstavlja povpr., zelena črta pa mediano vseh individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označene študije, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa študije, v katerih so tablete vsebovale oksikodon.

Na sliki 24 lahko opazimo, da so si za razliko od časov prehodov tablet skozi OČ poleg vrednosti SD tudi vrednosti povprečij in median časov praznjenja tablet iz želodca med posameznimi študijami precej različne. Kljub temu večina vrednosti povprečij in median ne izstopa bistveno od povpr. in mediane vseh individualnih vrednosti, uporabljenih v predhodni analizi (13). Izjemi sta vrednosti median v študijah 42 2 in 36 4, ki sta precej manjši od vrednosti median v drugih študijah, kar je verjetno posledica naključja.

Vrednosti povprečij in median časov praznjenja tablet iz želodca v študijah, v katerih so tablete vsebovale oksikodon (26 1, 26 2, 26 3 in 26 4), kljub vplivu opioidnih analgetikov na upočasnitev praznjenja tablet niso izrazito večje od vrednosti povprečij in median v drugih študijah. Po drugi strani pa precej izstopa vrednost SD časov praznjenja tablet iz želodca v študiji 26 2, v kateri so uporabljali tablete, ki so vsebovale 20 mg oksikodona in 10 mg naloksona. Možen razlog za veliko vrednost SD je v tem, da sta v tej študiji tako oksikodon kot tudi nalokson nekoliko vplivala na praznjenje tablet iz želodca. Zaradi tega se je praznjenje nekaterih tablet pod vplivom oksikodona upočasnilo, praznjenje drugih tablet pa pod vplivom naloksona pospešilo. To je povzročilo precejšnje razlike v individualnih vrednostih časov praznjenja tablet iz želodca in posledično veliko vrednost SD časov praznjenja tablet iz želodca v tej študiji.

#### 4.4.3.3 Časi prihodov tablet v široko črevo

V stolpčnem diagramu (slika 25) so prikazane posamezne vrednosti povprečij in median časov prihodov tablet v ŠČ. Na diagram smo dodali vrednosti SD iz posameznih študij ter povpr. in mediano vseh individualnih vrednosti iz predhodne analize individualnih vrednosti (13).



Slika 25: Stolpčni diagram povprečij in median časov prihodov tablet v ŠČ; Črne črte predstavljajo vrednosti SD časov prihodov tablet v ŠČ v posameznih študijah; oranžna črta predstavlja povpr., zelena črta pa mediano vseh individualnih vrednosti časov prihodov tablet v ŠČ iz predhodne analize individualnih vrednosti (13); Z znakom # so označene študije, v katerih so tablete vsebovale oksikodon in nalokson, z znakom ## pa študije, v katerih so tablete vsebovale oksikodon.

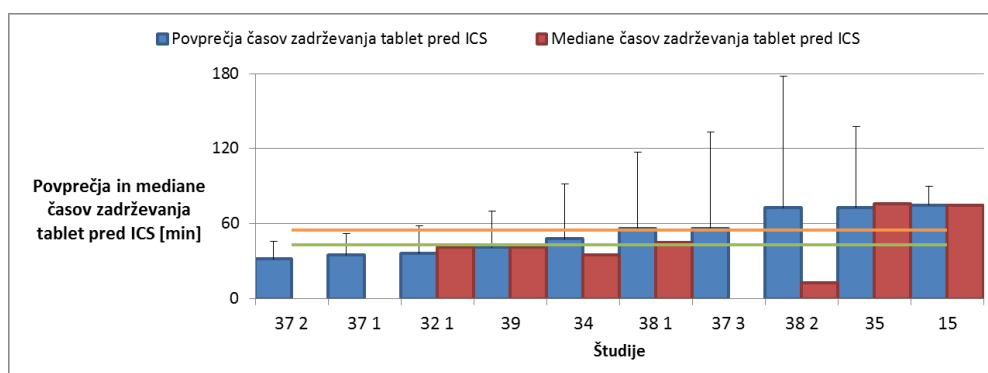
Vrednosti povprečij in median časov prihodov tablet v ŠČ na sliki 25 so si med posameznimi študijami večinoma precej podobne in ne odstopajo izrazito od povpr. in mediane vseh individualnih vrednosti. Izjemi sta študiji 38 2 in 26 4, kjer sta vrednosti povprečij in median nekoliko večji od vrednosti povprečij in median v drugih študijah. Na sliki 21 lahko opazimo, da imata obe študiji veliki povprečni vrednosti časov prehodov skozi OČ, kar kaže na velike individualne vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ v teh študijah. Velike individualne vrednosti časov prihodov tablet v ŠČ, ki se v obeh študijah odražajo v velikih vrednostih povprečij in median časov prihodov tablet, so tako verjetno posledica velikih individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ.

Vrednosti SD časov prihodov tablet v ŠČ na sliki 25 se za razliko od povprečij in median precej bolj razlikujejo med seboj. Zlasti izstopa vrednost SD v študiji 26 4, ki je precej

večje od drugih vrednosti SD. Na sliki 21 lahko opazimo, da ima omenjena študija tudi veliko vrednost SD časov prehodov tablet skozi OČ. Velika variabilnost individualnih vrednosti časov prihodov tablet v ŠČ, ki se v študiji 26 4 odraža v veliki vrednosti SD časov prihodov, je tako verjetno posledica velike variabilnosti individualnih vrednosti časov prehodov tablet skozi OČ. Povprečne vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca v študijah 26 4 in 38 2 ter vrednost SD časov praznjenja tablet v študiji 26 4 namreč, kot lahko opazimo na sliki 24, niso velike in ne odstopajo od vrednosti omenjenih statističnih parametrov v drugih študijah.

#### 4.4.3.4 Časi zadrževanja tablet pred ileocekalnim stikom

V stolpčnem diagramu (slika 26) so prikazane posamezne vrednosti povprečij in median časov zadrževanja tablet pred ICS. Na diagram smo dodali vrednosti SD iz posameznih študij ter povpr. in mediano vseh individualnih vrednosti iz predhodne analize individualnih vrednosti (13).



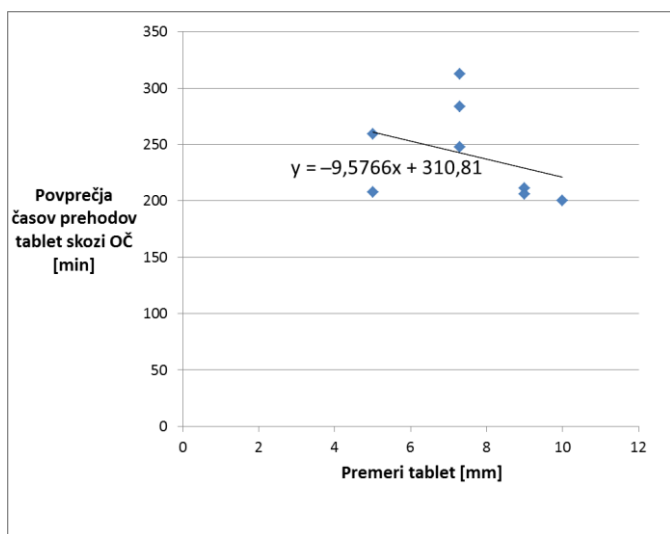
Slika 26: Stolpčni diagram povprečij in median časov zadrževanja tablet pred ICS; črne črte predstavljajo vrednosti SD časov zadrževanja tablet pred ICS v posameznih študijah; oranžna črta predstavlja povpr., zelena črta pa mediano vseh individualnih vrednosti časov zadrževanja tablet pred ICS iz predhodne analize individualnih vrednosti (13)

Povprečne vrednosti časov zadrževanja tablet pred ICS na sliki 26 so si med posameznimi študijami precej podobne in ne odstopajo izrazito od povpr. vseh individualnih vrednosti. Enako velja tudi za večino vrednosti median, z izjemo vrednosti v študiji 38 2, ki je precej manjša od drugih. Razlog je v tem, da se 3 izmed 7 tablet v tej študiji niso zadrževale pred ICS, medtem ko najmanjša izmed individualnih vrednosti časov zadrževanja drugih tablet je zgolj 13 min. Druge tablete v tej študiji so se pred ICS zadrževale dlje od 1 ure, kar je razlog za veliko variabilnost individualnih vrednosti, zaradi katere vrednost SD v tej študiji precej odstopa od vrednosti SD v drugih študijah. Za razliko od povprečij in median, ki so

si razmeroma podobne, se tudi druge vrednosti SD časov zadrževanja tablet pred ICS precej razlikujejo med seboj.

#### 4.4.4 Proučevanje povezav med premerom, maso tablete ter volumnom vode, popite ob zaužitju tablete, na eni strani in povprečjem časov prehoda tablete skozi ozko črevo na drugi strani

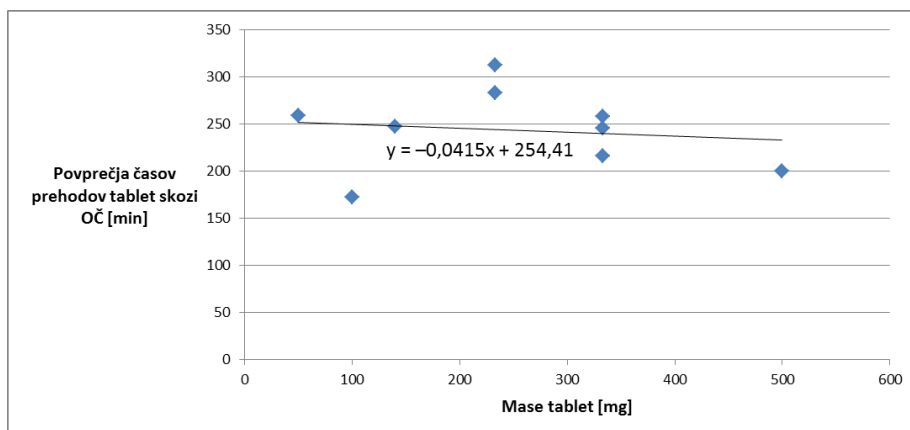
Povezave med premerom, maso tablete ter volumnom vode, popite ob zaužitju tablete, na eni strani in povprečjem časov prehoda tablete skozi OČ na drugi strani smo proučili z linearnimi regresijskimi modeli (diagrami na slikah 27–29). Pod diagrame smo dodali vrednosti Pearsonovega koeficienta korelacije  $R$  ter izračunane vrednosti  $t$  in  $p$  pri testiranju statistične značilnosti koeficienta korelacije. Nameravali smo proučiti tudi povezavo med gostoto tablete in povprečjem časov prehoda tablete skozi OČ, vendar smo imeli na razpolago premalo podatkov o vrednostih gostot. Gostote namreč niso bile podane v nobenem članku, samo v 2 člankih pa so bile poleg mas in premerov tablet podane tudi njihove debeline, kjer smo lahko izračunali gostoto tablet.



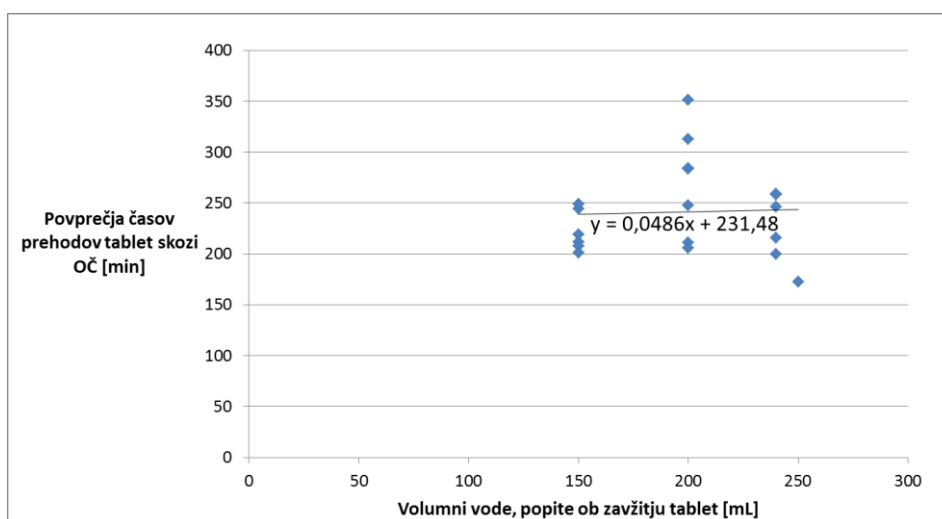
Slika 27: Diagram povezave med premerom tablete in povprečjem časov prehoda tablete skozi OČ; s črno črto je prikazana premica linearne regresije, ob kateri je dodana enačba te premice;

$$R = -0,348; t = 0,908; p = 0,394$$





Slika 28: Diagram povezave med maso tablete in povprečjem časov prehoda tablete skozi OČ; s črno črto je prikazana premica linearne regresije, ob kateri je dodana enačba te premice;  $R = -0,137$ ;  $t = 0,366$ ;  $p = 0,724$



Slika 29: Diagram povezave med volumnom vode, popite ob zaužitju tablete in povprečjem časov prehoda tablete skozi OČ; s črno črto je prikazana premica linearne regresije, ob kateri je dodana enačba te premice;  $R = 0,042$ ;  $t = 0,171$ ;  $p = 0,866$

Ob primerjavi naklonov regresijskih premic na diagramih (slike 27–29) lahko opazimo trend padanja povprečnih časov prehodov tablet skozi OČ ob naraščanju vrednosti premerov tablet, medtem ko se ob naraščanju vrednosti mas tablet in volumnov vode, popite ob zaužitju tablet, povprečni časi prehodov tablet skozi OČ ne spreminjajo bistveno. V vseh omenjenih primerih korelacije niso statistično značilne, saj so  $p$  vrednosti precej večje od 0,05. To pomeni, da glede na rezultate ne moremo dokazati vplivov velikosti, mase tablete in volumna vode, popite ob zaužitju tablete, na čas prehoda tablete skozi OČ. Rezultat glede vpliva velikosti tablete je skladen z rezultatom v raziskavi Adkina in

sodelavcev (46), pri kateri so ob primerjavi časov prehodov tablet s premeri 3, 6, 9 in 12 mm ugotovili, da velikost tablete ne vpliva na njen čas prehoda skozi OČ (46). Tudi v raziskavi Davisa in sodelavcev (16), kjer so primerjali čase prehodov majhnih pelet, ogrodnih tablet in osmotskih črpalk, so ugotovili, da velikost FO ne vpliva na njen čas prehoda skozi OČ (16).

## 5 SKLEP

V magistrski nalogi smo preko analize statističnih parametrov prišli do naslednjih ugotovitev:

- Razlike med povprečnimi vrednostmi povprečij v naši analizi in povprečnimi vrednostmi vseh individualnih vrednosti, uporabljenih v predhodni analizi, so v primeru časov vseh vrst prehodov tablet razmeroma majhne. Iz tega sklepamo, da so povprečne vrednosti v študijah, ki smo jih v primerjavi s predhodno analizo individualnih vrednosti našli na novo, precej skladne s povprečnimi vrednostmi v študijah, ki so bile že uporabljene v omenjeni analizi. Ob primerjavi vrednosti SD, minimumov in maksimumov časov prehodov tablet skozi OČ v že uporabljenih in v na novo najdenih študijah smo ugotovili tudi skladnost vrednosti omenjenih statističnih parametrov v teh študijah. To pomeni, da so rezultati naše analize skladni z rezultati predhodne analize in lahko potrdimo zaključke predhodne analize.
- Ob primerjavi SD časov posameznih vrst prehodov smo ugotovili, da je absolutna variabilnost individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca znotraj posameznih študij manjša od absolutne variabilnosti individualnih vrednosti časov drugih vrst prehodov. Razlog je v tem, da je v vseh študijah MMC cikel glavni izvor variabilnosti individualnih vrednosti časov praznjenja tablet iz želodca, zaradi česar drugi dejavniki pridejo v manjši meri do izraza kot pri časih drugih vrst prehodov.
- Kljub temu, da je opazen trend padanja povprečnih časov prehodov tablet skozi OČ ob naraščanju vrednosti premerov tablet, povezava ni statistično značilna. Ob naraščanju vrednosti mase tablet in volumnov vode, popite ob zaužitju tablet, se povprečni časi prehodov tablet skozi OČ bistveno ne spreminjajo. V vseh omenjenih primerih korelacije niso statistično značilne, kar pomeni, da ne moremo dokazati vplivov velikosti, mase tablete in volumna vode, popite ob zaužitju tablete, na čas prehoda tablete skozi OČ.
- Študije, v katerih so tablete vsebovale opioidni analgetik oksikodon, vsebujejo precej velike vrednosti povprečij, median in maksimumov časov prehodov tablet skozi OČ, ki so verjetno posledica vpliva oksikodona na podaljšanje časa prehoda tablete skozi OČ. Omenjene študije vsebujejo tudi precej velike vrednosti SD časov prehodov tablet skozi OČ, medtem ko so vrednosti minimumov časov prehodov

tablet v teh študijah razmeroma majhne. Iz tega sklepamo, da se je vpliv oksikodona zelo različno izražal pri posameznih tabletah znotraj študij.

## 6 LITERATURA

1. Laud K. C.: Anatomy and Physiology. Technology, Health & Medicine. Pridobljeno 15. 1. 2016 s <http://www.slideshare.net/ChingbooLaud/anatomy-and-physiology-gastrointestinal-tract>
2. Štiblar-Martinčič D., Cvetko E., Cör A., Marš T., Finderle Ž.: Anatomija, histologija, fiziologija, 3. izdaja, Medicinska fakulteta, Ljubljana, 2012: 149–153, 161–167
3. Pocajt M., Širca A.: Anatomija in fiziologija, Popravljen in dopolnjen izdaja, Državna založba Slovenije, Ljubljana, 1990: 78–79, 83–84, 87–91, 93–98, 107–121
4. Koeppen B. M., Stanton B. A., Berne R. M., Leny. M. N.: Berne & Levy Physiology, 6. izdaja, Mosby, St. Louis, 2008: 496–497, 500–507, 511–524, 529–536, 538–541
5. Dahmane Goršak R.: Ilustrirana anatomija, 1. izdaja, Tehnična založba Slovenije, Ljubljana, 1998: 98–107
6. Guyton A. C., Hall J. E.: Textbook of Medical Physiology, 12. izdaja, Philadelphia Elsevier Saunders, 2011: 769–770
7. Banker B. C., Rhodes C. T.: Modern Pharmaceutics, 4. izdaja, Marcel Dekker, Basel 2002: 36, 53, 59
8. Pridobljeno dne 24. 7. 2017 s: [https://www.shutterstock.com/image-photo/villi-small-intestine-light-micrograph-magnification-535958929?irgwc=1&utm\\_medium=Affiliate&utm\\_campaign=Pexels%20GmbH&utm\\_source=106918&utm\\_term=](https://www.shutterstock.com/image-photo/villi-small-intestine-light-micrograph-magnification-535958929?irgwc=1&utm_medium=Affiliate&utm_campaign=Pexels%20GmbH&utm_source=106918&utm_term=)
9. Leny N. M., Stanton B. A., Koeppen B. M.: Berne & Levy Principles of Physiology, 4. izdaja, Elsevier, Philadelphia, 2006: 429–448
10. Bogataj M., Mrhar A., Kerec Kos M., Trontelj J., Vovk T., Pišlar M.: Biofarmacija s farmakokinetiko, Fakulteta za farmacijo, Univerze v Ljubljani, Ljubljana, 2013: 25–29
11. Smith M. E., Morton D. G.: The Digestive System: Systems of the Body Series, 2. izdaja, Churchill Livingstone Elsevier, Pridobljeno dne 4. 8. 2017 s: <https://books.google.si/books?id=bbzHAAAAQBAJ&pg=PT369&lpg=PT369&dq=gastroileal+reflex+ileocaecal+sphincter&source=bl&ots=IMICBGilsZ&sig=YYT>

0WHXkW32QuGD9q5DzaKmpAgw&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwiq4cyu8L3VAhXC6RQKHVDvCkcQ6AEIOjAD#v=onepage&q=gastroileal%20reflex%20ileo caecal%20sphincter&f=false

12. Maljaars P. W. J., Peters H. P. F., Mela D. J., Masclee A. A. M.: Ileal brake: A sensible food target for appetite control. A review. *Physiology & Behavior* 2008; 95: 271–281
13. Pišlar M., et al.: Analysis of small intestinal transit and colon arrival times of non-disintegrating tablets administered in the fasted state. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015; 75: 131–141
14. Yuen K. H.: The transit of dosage forms through the small intestine. *International Journal of Pharmaceutics* 2010; 395: 9–16
15. Hodges L. A., Connolly S. M., Band J., Mahony B. O., Ugurlu T., Turkoglu M., Wilson C. G., Stevens H. N. E.: Scintigraphic evaluation of colon targeting pectin – HPMC tablets in healthy volunteers. *International Journal of Pharmaceutics* 2009; 370: 144–150
16. Davis S. S., Hardy J. G., Fara J. W.: Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *Gut* 1986; 27: 886–892
17. Adkin D. A., Davis S. S.: The effects of pharmaceutical excipients on small intestinal transit. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1995; 39: 381–387
18. Fadda H. M., McConnell E. L.: Meal-Induced Acceleration of Tablet Transit Through the Human Small Intestine. *Pharmaceutical Research* 2009; 26: 356–360
19. Spiller R. C., Trotman I. F., Higgins B. F., Ghatei M. A., Grimble G. K., Lee Y. C., Bloom S. R., Misiewicz J. J., Silk D. B. A.: The ileal brake inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut* 1984; 25: 365–374
20. Dobson C. L., Davis S. S.: The Effect of Oleic Acid on the Human Ileal Brake and Its Implications for Small Intestinal Transit of Tablet Formulation. *Pharmaceutical Research* 1991; 16: 92–96
21. Reynolds J. C.: Prokinetic agents: a key in the future of gastroenterology. *Gastroenterology Clinics of North America* 1989; 18: 437–457
22. Barone J. A., Jessen L. M., Colaizzi J. L., Bierman R. H.: Cisapride: A Gastrointestinal Prokinetic Drug. *Annals of Pharmacotherapy* 1994; 28: 488–500

23. Brock C. Olesen S. S., Olesen A. E., Frøkjaer B. J., Andresen T., Drewes A. M.: Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. *Drugs* 2012; 72: 1847–1865
24. Ketwaroo G. A., Cheng V., Lembo A.: Opioid-Induced Bowel Dysfunction. *Current Gastroenterology Reports* 2013; 15: 344
25. Kachel G., Ruppin H., Hagel J., Barina W., Meinhardt M., Domschke W.: Human intestinal motor-activity and transport: effects of a synthetic opiate. *Gastroenterology* 1986; 90: 85–93
26. Smith K., Hopp M., Mundin G., Bond S., Bailey P., Woodward J., Palaniappan K., Church A., Limb M.: Naloxone as part of a prolonged release oxycodone / naloxone combination reduces oxycodone-induced slowing of gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2011; 20: 427–439
27. Clarke J. M., Newton J.M.: Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density. *International Journal of Pharmaceutics* 1993; 100: 81–92
28. Cora A. C. Romeiro F. G., Américo M. F. , Oliveira R. B. , Baffa O., Stelzer M., Miranda J. R.: Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by ac biosusceptometry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005; 27: 1–8
29. Weitschies W., Blume H., Mönnikes H.: Magnetic marker monitoring: high resolution real-time tracking of oral solid dosage forms in the gastrointestinal tract. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010; 74: 93–101
30. Goodman K., Hodges L. A., Band J., Stevens H. N., Weitschies W., Wilson C. G.: Assessing gastrointestinal motility and disintegration profiles of magnetic tablets by a novel magnetic imaging device and gamma scintigraphy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010; 74: 84–92
31. Cora L. A., Romeiro F. G., Stelzer M., Américo M. F., Oliveira R. B., Baffa O., Miranda J. R.: AC biosusceptometry in the study of drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2005; 57: 1223–1241
32. Varum F. J. O., Hatton G. B., Freire A. C., Basit A. W.: A novel coating concept for ileo-colonic drug targeting: Proof of concept in humans using scintigraphy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013; 84: 573–577

33. Davis J., Burton, J., Connor A. L., Macrae R., Wilding I. R.: Scintigraphic Study to Investigate the Effect of Food on a HPMC Modified Release Formulation of UK-294, 315. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; 98: 1568–1576
34. Ibekwe V. C., Khela M. K., Evans D. F., Basit A. W.: A new concept in colonic drug targeting : a combined pH-responsive and bacterially-triggered drug delivery technology. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2008; 28: 911–916
35. Ibekwe V. C., Fadda H. M., Mcconnell E. L., Khela M. K., Evans D. F., Basit A. W.: Interplay Between Intestinal pH, Transit Time and Feed Status on the In Vivo Performance of pH Responsive Ileo-Colonic Release Systems. *Pharmaceutical Research* 2008; 25: 1828–1835
36. Ibekwe V. C., Liu F., Fadda H. M., Khela M. K., Evans D. F., Parsons G. E., Basit A. W.: An Investigation into the *In Vivo* Performance Variability of pH Responsive Polymers for Ileo-Colonic Drug Delivery Using Gamma Scintigraphy in Humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006; 95: 2760–2766
37. Goto T., Tanida N., Yoshinaga T., Sato S., Ball D. J.: Pharmaceutical design of a novel colon-targeted delivery system using two-layer-coated tablets of three different pharmaceutical formulations, supported by clinical evidence in humans. *Journal of Controlled Release* 2004; 97: 31–42
38. Katsuma M., Watanabe S., Takemura S., Sako K., Sawada T.: Scintigraphic Evaluation of a Novel Colon-Targeted Delivery System (CODES™) in Healthy Volunteers. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2004; 93: 1287–1299
39. Wilding I. R., Behrens C., If S. J. T., Wray H., Bias P., Lbrecht W. A.: Combined scintigraphic and pharmacokinetic investigation of enteric-coated mesalazine micropellets in healthy subjects. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003; 17: 1153–1162
40. Damle B., Ullah I., Doll W., Wiley G., Knupp C.: Pharmacokinetics and gamma scintigraphy evaluation of two enteric coated formulations of didanosine in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 54: 255–261
41. Kenyon C. J., Nardi R. V., Wong D., Hooper G., Wilding I. R., Friend D. R.: Colonic delivery of dexamethasone: a pharmacoscintigraphic evaluation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1997; 11: 205–213
42. Adkin D., Kenyon C. J., Lerner E. I., Landau I., Strauss E., Caron D., Penhasi A., Rubinstein A., Wilding I. R.: The Use of Scintigraphy to Provide 'Proof of Concept'



- for Novel Polysaccharide Preparations Designed for Colonic Drug Delivery. *Pharmaceutical Research* 1997; 14: 103–107
43. Abrahamsson B., Kenyon C. J., Lerner E. I., Landau I., Strauss E., Caron D., Penhasi A., Rubinstein A., Wilding I. R.: Absorption, Gastrointestinal Transit and Tablet Erosion of Felodipine Extended-Release (ER) Tablets. *Pharmaceutical Research* 1993; 10: 709–714
44. Wilding I. R.: Gastrointestinal transit of Sinemet CR in healthy volunteers. *Neurology* 1989; 39: 53–58
45. Price J. M. C., Davis S. S., Wilding I. R.: The effect of fibre on gastrointestinal transit times in vegetarians and omnivores. *International Journal of Pharmaceutics* 1991; 76: 123–131
46. Adkin D. A., Davis S. S., Sparrow R. A., Wilding I. R.: Colonic transit of different sized tablets in healthy subjects. *Journal of Controlled Release* 1993; 23: 147–156